Pays Bas III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE DÉRIVÉS DE L'AZA-2 NORBORNÈNE-5

par

Jean-Marie BIEHLER

Ingénieur - Chimiste E.S.C.M.

STRASBOURG 1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548025_0015

THÈSE

présentée au

CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

et à

l' UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR de STRASBOURG

pour obtenir le
titre de docteur-ingénieur

par

Jean-Marie BIEHLER

Ingénieur - Chimiste E.S.C.M.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE DÉRIVÉS DE L'AZA-2 NORBORNÈNE-5

Soutenue le 5 Juin 1971 devant la Commission d'Examen

MM. P. Federlin	Président
J. J. Riehl	
J. P. Fleury	Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE STRASBOURG

CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

Président : P. TAGLANG

Secrétaire général : J. ROCHE

Professeurs :

P. TAGLANG	T.	Physique
J.B. DONNET	T.T.P.	Chimie-Physique
R. WEY	T.T.P.	Chimie
G. PERNY	T.	Physique
H. DANAN	P.S.C.	Physique
G. SUTTER	P.S.C.	Physique électronique
J. STREITH	P.S.C.	Chimie

Maître de Conférences et Chargés d'enseignement :

Mme C. WINTER	Physique
J. FAURE	Chimie Physique
R. MANQUENOUILLE	Physique
G. METZGER	Electronique
F. SCHMITT	Physique
J. MARTINET	Mathématiques
N. SCHIFFMANN	Mathématiques
R. BEYER	Littérature Française
R. STEIN	Physique
B. LAVILLE ST.MARTIN	Physique
J. FULL	Allemand
M. THOM	Littérature Française

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Président : G. OURISSON

Vice-Présidents : A. CHAUMONT, G. LAUSTRIAT

Secrétaire général : G. KIEHL

Doyens Honoraires : A. KIRRMANN, P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, J.H. VIVIEN, G. MILLOT

Professeurs Honoraires : P. DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H. CARTAN, G.CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, J.DENY, C.EHRESMANN, M.FRECHET, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ,

Professeurs Honoraires : H.J. MARESQUELLE, L.NEEL, C.SADRON, F.TERROINE, H.VILLAT, H. WEISS, E. WOLFF, J. YVON

Maître de Conférences Honoraire : R. WEIL

Professeurs :

H. FORESTIER	T.	Chimie générale
J. ROTHE	T.	Physique du Globe
P. LACROUTE	T.	Astronomie
J.H. VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A. MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S. GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L. SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J. BYE	T.	Chimie Physique
Mle M. PEREY	T.	Chimie nucléaire
S. GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P. JOLY	T.	Biologie générale
H. BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P. CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G. MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R. LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H. SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R. ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A. GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S. NIKITINE	T.	Physique générale
F. STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B. WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J. BRENET	T.	Electrochimie
G. OURISSON	T.T.P.	Chimie
A. COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R. CERF	T.	Physique générale
J. FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
A. DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
R. ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A. ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L. HIRTH	T.	Microbiologie
A. FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	T.T.P.	Physique
P. MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P. EBEL	T.	Chimie biologique
J. PARROD	T.T.P.	Chimie
Mme D. MAGNAC	T.T.P.	Physique
M. DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P. ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D. BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
E. DANIEL	T.	Physique expérimentale
P. CHEVALLIER	T.	Physique
J. GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides

P. CARTIER	T.	Mathématiques
G. REEB	T.	Topologie
J. WUCHER	P.S.C.	Physique
MmeM. BRINI	T.T.P.	Chimie
H. DURANTON	T.T.P.	Botanique
R. WEISS	T.T.P.	Chimie
P. FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J.P. SCHWING	T.T.P.	Chimie
M. SIESKIND	P.S.C.	Physique
G. MONSONEGO	T.	Physique théorique
P. GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C. WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères Industriels
P.A. MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G. WEILL	P.S.C.	Physique
A. CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E. FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie
J. LUCAS	T.T.P.	Géologie
J.J. THIEBOLD	P.S.C.	Biologie animale
G. GLAESER	T.	Mathématiques
J.H. WEIL	P.S.C.	Chimie biologique
D. FOATA	T.T.P.	Mathématiques
X. FERNIQUE	P.S.C.	Mathématiques
F. GAUTIER	P.S.C.	Physique
V. AVANISSIAN	T.	Analyse supérieure
F. LACROUTE	T.	Biologie végétale
J.P. EBERHART	P.S.C.	Minéralogie
J.M. LEHN	P.S.C.	Chimie
C. ROBERT	P.S.C.	Physique
F. BECKER	P.S.C.	Physique mathématique
M. KAROUBI	P.S.C.	Mathématiques
A. MIGNOT	P.S.C.	Mathématiques appliquées

Professeurs associés :

A. BANDERET	E.A.H.P.
B. BENJAMINOV	Chimie
E. BADE	Mathématiques
H. DELLMANN	Physiologie
H. HAKEN	Physique
L. LEITE6LOPEZ	Physique
M. VAN-REGENMORTEL	Botanique
K.S. SPIEGLER	Chimie
J. WALSCH	Mathématiques

Maîtres de Conférences et Chargés d'enseignement :

M. GOUNOT	Botanique
J. DEHAND	Chimie minérale
C. GODBILLON	Mathématiques
J. VOLTZ	Botanique
R. VOLTZ	Physique théorique
A. RICHARD	Géologie
Y. BOULANGER	Chimie biologique

J.P. BRETAGNOLLE ..... Mathématiques
J.J. RIEHL ..... Chimie
C. DELLACHERIE ..... Mathématiques
M. GROSMANN ..... Physique
M. DAIRE ..... Chimie physique industr. et Sc. des Matériaux
G. DUNOYER de SEGONZAC ..... Géologie
E. BIANCO ..... Mathématiques
J. MARTINET ..... Mathématiques
J.P. JOUANOLOU ..... Mathématiques
P. ROPARTZ ..... Psycho-physiologie
P. RICHARD ..... Physiologie animale
G. SOLLADIE ..... Chimie organique
P. BENVENISTE ..... Physiologie végétale

Maîtres de Conférences associés :

P. FELLNER ..... Biochimie
S. PINE ..... Chimie

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A MARIE-ODILE

AVANT - PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1967 à 1970 au Laboratoire de Chimie Organique Générale de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse.

Que Monsieur le Professeur J.P. FLEURY, mon Maître, qui a dirigé et encouragé mes travaux, veuille bien trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour l'intérêt constant, la grande sollicitude et l'extrême patience avec lesquels il a toujours guidé mes recherches.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Messieurs les Professeurs P. FEDERLIN et J.J. RIEHL d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur J. MEYBECK, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse, dont l'appui matériel a permis la réalisation de ce travail.

Je me dois de remercier également Monsieur le Docteur U. SCHEIDEGGER et la maison VARIAN de Zürich pour l'aide technique qu'ils m'ont apportée.

Je ne saurais manquer de rendre hommage à mes anciens Professeurs auxquels je dois ma formation scientifique.

Je voudrais enfin remercier tous ceux qui m'ont aidé dans l'accomplissement de ce travail, en particulier Monsieur N.PEROL pour la détermination des spectres de R.M.N., Mesdames G. BERNARDIN et S.MARK pour la prise des spectres I.R., Messieurs J. PERCHAIS et A.REGENT pour leur aide au laboratoire, Monsieur G. KILLE pour d'intéressantes discussions, Madame M.L. WIPF pour sa patiente et soigneuse mise en page, ainsi que mes amis du Laboratoire de Monsieur le Professeur J.P. FLEURY.

INTRODUCTION

A la suite de travaux sur l'exo-alcoylation sélective de cyano-2 norbornènes, il nous a paru intéressant de posséder des renseignements sur l'interaction possible entre les électrons π et des électrons d'un doublet non liant dans le système norbornène.

Le squelette aza-2 norbornène représente une molécule modèle pour ce type d'interaction. L'étude de l'inversion de l'azote pyramidal de ces systèmes (et éventuellement de leurs analogues saturés) aurait pu nous fournir des renseignements à ce sujet.

On pouvait espérer accéder à ce squelette par synthèse diénique, en opposant du cyclopentadiène à une azométhine convenablement choisie.

Par suite de leur caractère accepteur très faible, les azométhines ne se condensent avec des diènes que dans des cas bien particuliers. Alder d'une part, Albrecht et Kresze d'autre part, ont montré que la cycloaddition [4+2] d'une azométhine ne devient possible que si cette dernière est substituée par des groupements électroattracteurs.

Ces considérations nous ont amenés à synthétiser des dérivés isonitrosomaloniques O-substitués, azométhines qui possèdent trois substituants électroattracteurs sur la double liaison. Effectivement ces azométhines se sont révélées comme d'excellents diénophiles. Elles ont, en outre, l'avantage d'avoir une configuration stable, permettant éventuellement une étude stéréochimique de la condensation : transitions comportant le doublet libre de l'azote en position endo ou exo.

Un autre avantage de ce système azométhinique consistait en l'obtention d'un squelette aza-2 norbornène pour lequel on pouvait espérer une inversion très lente de l'azote. On sait en effet que des fortes tensions et la présence d'oxygène sur l'azote sont deux facteurs susceptibles d'augmenter considérablement l'énergie de la barrière d'inversion de l'azote.

Toutefois, si la cycloaddition a conduit à des résultats intéressants, l'étude de l'inversion de l'azote pyramidal n'a pas été possible avec les méthodes dont nous disposions.

Par contre, nous avons observé de façon fortuite, une série de réarrangements dans ces adduits, ce qui a orienté une partie de notre travail sur les possibilités d'isomérisation de la série aza-2 norbornène par formation transitoire d'ion nitrénium.

Au cours de ce travail, l'O-p-toluènesulfonylisonitrosomalodinitrile s'est avéré être très réactif vis-à-vis des nucléophiles, ce qui a conduit à une étude parallèle menée par J. Perchais et consacrée à l'action des nucléophiles sur ce dérivé isonitrosé.

Nous avons rédigé l'ensemble de nos travaux sous forme de mémoires et nous les avons exposés en trois volets :

1) Synthèse et configuration des dérivés isonitrosomaloniques sulfonylés et acylés.

   Ce mémoire, signé en commun avec J. Perchais regroupe des résultats complémentaires concernant la synthèse et les propriétés de ces produits de départ. Les initiales J.M.B. et J.P. délimitent les contributions respectives.

2) 1-4 cycloaddition des dérivés isonitrosomaloniques sulfonylés ou acylés sur le cyclopentadiène.

3) Réactivité et réarrangements en série aza-2 bicyclo [2.2.1] hepténique.

AZOMETHINES A SUBSTITUANTS ELECTROATTRACTEURS

I. SYNTHESE ET CONFIGURATION DE DERIVES ISONITROSOMALONIQUES SULFONYLES ET ACYLES.

par Jean-Marie BIEHLER, Jean PERCHAIS et Jean-Pierre FLEURY

Laboratoire de chimie organique générale,
Ecole Supérieure de Chimie 68-MULHOUSE.

RESUME

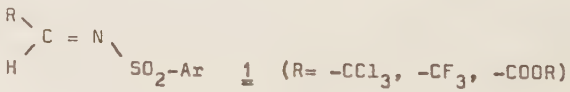
Par nitrosation et sulfonylation, respectivement acylation, d'esters, d'amides ou de nitriles maloniques on accède aux dérivés isonitrosomaloniques sulfonylés ou acylés. La configuration de ces oximes a été déterminée dans le cas des dérivés porteurs de substituants dissymétriques. Leur stabilité configurationnelle a été vérifiée par résonance magnétique nucléaire.

INTRODUCTION

On sait que le champ d'application de la réaction de Diels-Alder ou synthèse diénique n'est pas limité au seul domaine des carbocyclisations, puisque certaines hétérocyclisations sont réalisables en partant d'un diène ou d'un philodiène hétéroatomique. On trouvera des exemples variés dans une monographie récente (1).

Parmi les nombreux philodiènes hétéroatomiques possibles, le système azométhinique $\rangle C = N \langle$ n'a été que peu étudié, tant au point de vue préparatif qu'au point de vue réactivité diénophile. En fait les réactions diéniques sur ces systèmes n'offrent pas la même généralité qu'en série carbonée; mais comme dans les carbocyclisations, la réactivité du philodiène azométhinique, qui joue le rôle d'un accepteur (ou acide π) dépend de son affinité électronique, elle même directement liée à la présence de substituants à effet fortement électro-attracteur.

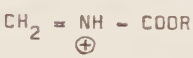
On doit à Alder (2) la première réaction de ce type entre un dérivé de l'acide amino-maléique et le butadiène; malheureusement ses conditions opératoires n'ont jamais été publiées. Par contre Kresze et Albrecht (3) ont abouti à des structures dihydropyridiniques ou azabicycliques en opposant des azométhines sulfonylées $\underline{1}$ à des diènes acycliques ou cycliques; les conditions de condensation rappellent celles utilisées dans les synthèses de Diels-Alder carbocycliques.



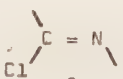
$\underline{1}$ (R= $-CCl_3$, $-CF_3$, -COOR)

Du point de vue formel, on peut inclure dans ce type de réaction les synthèses diéniques réalisées à partir de dérivés immonium (sels de N-carbéthoxyimmonium $\underline{2}$ par exemple) (4,5) ou de chlorimines $\underline{3}$ (6). Mais il semble que dans ces cas, le mécanisme de la condensation ne relève plus d'une interaction donneur - accepteur telle qu'on la suppose dans une réaction classique de

Diels-Alder, mais plutôt d'une addition électrophile en deux étapes du philodiène formel.

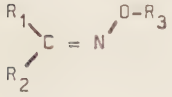


2

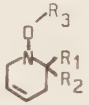


3

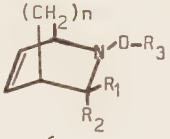
C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposés de synthétiser des oximes du type 4 où R_1, R_2 et R_3 sont des substituants à effet attracteur d'électrons.



4



5



6

R_1 et R_2 = -CN, -COOR, $-CONH_2$

R_3 = $Ar-SO_2-$, $R-SO_2-$, Ar-CO-

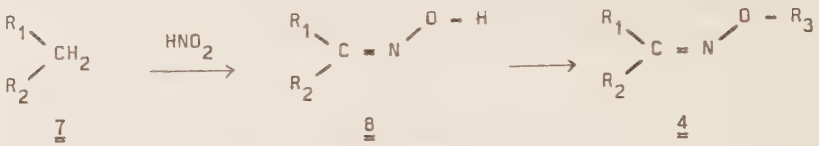
Hormis l'intérêt synthétique de cette réaction permettant l'accès à des hétérocycles mono- ou bicycliques 5 et 6, les systèmes ainsi synthétisés pouvaient servir à des études intéressantes concernant par exemple les interactions $\sigma - \pi$ dans les systèmes azanorborniques, ou la formation d'ion nitrénium.

Au cours de cette étude, nous avons constaté que l'une des oximes 4, le O-p-toluènesulfonylisonitrosomalodinitrile (4, R_1= R_2= -CN, R_3 = $p\text{-}CH_3 - C_6H_4 - SO_2$-, dans la suite appelé plus brièvement OTMD), se révèle particulièrement intéressante par sa réactivité variée vis-à-vis des nucléophiles. L'OTMD présente effectivement différents sites d'attaque pour des nucléophiles en fonction de la dureté (θ) des bases utilisées. Sous bien des rapports, les propriétés de l'OTMD sont tout à fait parallèles à celles du tétracyanoéthylène et la comparaison de ces deux systèmes non saturés à substituants électroattracteurs sera très intéressante.

Dans ce premier article, nous décrivons la préparation et certaines propriétés physiques des oximes 4 qui nous ont servi dans cette étude.

PREPARATION DES DERIVES ISONITROSOMALONIQUES ACYLES OU SULFONYLES

Les oximes acylées et sulfonylées 4 ont été obtenues à partir des dérivés isonitrosomaloniques 8 correspondants.



7 8 4

R_1 et R_2 = -CN, $-CONH_2$, -COOR

R_3 = $Ar-SO_2-$, $R-SO_2-$, Ar-CO-

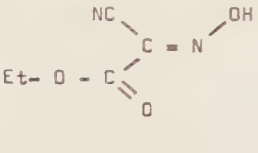
Si la nitrosation des dérivés maloniques 7 est bien décrite dans la littérature (9, 10, 11, 12, 13) les dérivés acylés ou sulfonylés des oximes 8 ne sont pas connus, sauf quelques oximes acétylées (4 : R_1= -CN, $-COOCH_3$, -COOEt; R_2= -COOEt; R_3= $-CO-CH_3$) (14) et certaines carbamoyloximes (4 R_1= -CN; R_2= -COOEt; R_3= $-CO-NH-C_6H_4-Cl$ et $-CO-NH-CH_3$), préparées récemment à partir de l'isonitrosocyanacétate d'éthyle et d'isocyanate (15). En appliquant les procédés connus d'acylation (16, 17, 18) et de sulfonylation (19, 20, 21, 22) des cétoximes, nous avons accédé aisément aux oximes 4 mentionnées dans le tableau I.: on fait réagir les chlorures d'acides carboxyliques ou sulfoniques sur un équivalent d'oxime 8 soit en milieu pyridinique à 0°C, soit en milieu dioxanne/eau en présence de bicarbonate de sodium. Le produit réactionnel précipite en général après dilution aqueuse du milieu.

CONFIGURATION DES OXIMES 4

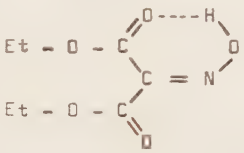
L'acylation ou la sulfonylation des dérivés isonitrosés du cyanacétate d'éthyle ou de méthyle et de la cyanacétamide ne conduit qu'à un seul isomère dont il s'agit de déterminer la configuration Z ($-OR_3$ anti par rapport à -CN) ou E ($-OR_3$ syn par

rapport à -CN). La détermination de structure de ces dérivés résulte de la configuration des oximes de départ et de la stabilité configurationnelle des anions dérivant de ces oximes.

L'oxime du cyanacétate d'éthyle a en effet une configuration E (9), stéréochimie déterminée récemment par Jackson (23) et basée sur l'absence de liaisons hydrogène (I.R. et R.M.N.) dans l'oxime 9, alors que celles-ci existent dans l'oxime 10 dérivant de l'ester malonique.

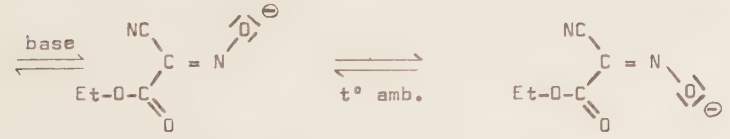


9

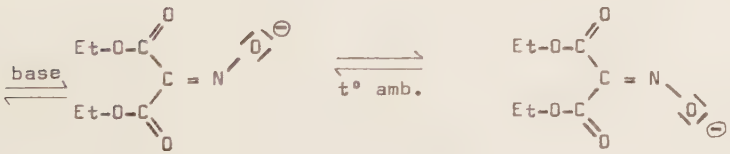


10

Le processus d'acylation ou de sulfonylation en milieu basique implique à partir des oximes 9 et 10 la formation d'anions 11 et 12 pour lesquels se pose la question de la stabilité configurationnelle. On admettrait à priori que la conjugaison entre le groupement donneur $O^{\ominus}$ et les substituants accepteurs -CN et -COOR facilite l'inversion de la configuration.



11 E 11 Z



12

Pour vérifier ceci, nous avons préparé les sels de sodium des oximes 9 et 10 et nous avons examiné leur comportement en R.M.N. en fonction de la température.

Pour le sel de sodium de l'oxime 10 dissous dans le DMSO (soit donc l'anion 12 en solution), on constate en R.M.N. jusqu'à la température limite d'observation de 100°C, la présence de deux quadruplets CH_2 des groupes éthyle, alors que les groupements CH_3 sont confondus en un seul pic. L'intensité des deux quadruplets est identique. Ceci exclut une inversion rapide sur l'azote, pour le moins à des températures inférieures à 100°. Par conséquent la configuration de l'anion 12 est stable jusqu'à 100°C.

D'autre part, on observe un seul éthyle pour l'anion 11, issu de l'oxime de configuration connue 9. L'inversion rapide ayant été exclue sur l'anion 12, nous concluons à une seule configuration stable présente pour l'anion 11 qui a, par conséquent, la configuration 11E identique à celle de l'oxime 9 non dissociée.

Ceci permet de conclure à la structure E des dérivés acylés ou sulfonylés des oximes 4 dans lesquelles nous trouvons toujours le groupement acyloxy ou sulfonyloxy en position syn par rapport au groupement nitrile.

Il restait toutefois à démontrer l'absence d'inversion du groupement sulfonyloxy ou carbonyloxy dans les oximes 4. Nous avons, à cet effet, examiné les spectres R.M.N. des oximes 4p (R_1 = R_2= -COOEt, R_3 = tosyle) et 4d (R_1= -CN, R_2= -COOEt, R_3= tosyle) en fonction de la température.

Dans l'oxime tosylée 4p, on observe les deux groupements éthyle Z et E sous forme de deux quadruplets et deux triplets d'intensité égale à température ordinaire (solvant $CDCl_3$). Cette allure spectrale n'est pas modifiée quand le spectre est enregistré à température plus élevée: en solution dans le diphényléther, il n'est pas possible d'observer la coalescence des deux groupements éthyle jusqu'à la température limite d'observation de 180°C. On peut donc conclure à la non inversion de l'azote de ces oximes. Ce résultat ne fait que confirmer des observations faites par

Vögtle, Mannschreck et Staab sur des hydrazones (24): ces auteurs pensent que la configuration des azométhines est considérablement stabilisée quand l'azote azométhinique est porteur d'un autre hétéroatome à doublet libre tel que l'azote ou l'oxygène, opinion confirmée plus récemment (34, 35). Il est toutefois remarquable de constater que dans le cas de l'anion $\underline{12}$, la présence de deux substituants à effet mésomère -M n'arrive pas à abaisser de façon sensible la température d'inversion de l'azote azométhinique.

Pour l'oxime tosylée $\underline{4}$d par contre on observe en solution acétonique un seul groupement éthyle dont les signaux ne présentent aucun signe de dédoublement même à une température de -60°C. Compte tenu ces observations signalées ci-dessus, cette allure spectrale confirme l'homogénéité configurationnelle et la non inversion de l'azote de cette oxime.

Ces considérations peuvent évidemment être extrapolées à toute la série des oximes $\underline{4}$ que nous avons préparées. En conclusion, on peut donc dire que dans la préparation des oximes acylées ou tosylées $\underline{4}$, on obtient une seule des configurations attendues avec une position du groupement acyloxy ou sulfonyloxy syn par rapport au substituant -CN, ce qui correspond d'ailleurs à un encombrement minimum. Ces configurations sont stables jusqu'à des températures assez élevées et, dans des conditions normales d'utilisation, il n'y a pas à craindre d'isomérisation syn-anti de ces oximes.

PROPRIETES PHYSIQUES DES OXIMES $\underline{4}$

1) Stabilité thermique, solubilité

Les oximes $\underline{4}$ sont des solides cristallisés, incolores, sauf les dérivés p-nitrobenzoylés qui sont jaune-pâle. En absence d'humidité, ces oximes sont en général stables au stockage et à la chaleur au moins jusqu'à leur température de fusion. Toutefois les produits $\underline{4}$a, $\underline{4}$b et $\underline{4}$c ($R_1 = R_2 = -CN$) sont caractérisés par une fusion peu nette attribuable à des modifications chimiques lors du chauffage. On a constaté en effet que le nitrile en position trans est facilement hydrolysable en amide, même à température ordinaire, et

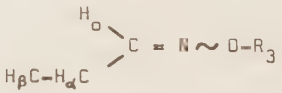
cette réaction peut se faire au chauffage en présence de traces d'humidité.

Les dérivés isonitroso 4 ne subissent ni la transposition, ni la fragmentation de Beckmann, réactions en général d'autant plus aisées que le substituant R_3 est plus électroattracteur (25,26). Cette stabilité structurale pourrait être attribuée à la conjugaison du groupe azométhine avec les groupes R_1 et R_2.

Exception faite pour les dérivés amidiques 4n, 4o, les oximes 4 sont très solubles dans des solvants du type chlorure de méthylène ou benzène, insolubles ou peu solubles dans des solvants polaires comme l'eau ou l'alcool. Il faut noter la sensibilité de ces produits vis-à-vis des solvants à caractère nucléophile, l'alcool en particulier, qui conduisent à des réactions de substitution mentionnées dans une publication ultérieure. Toutefois l'alcool peut être utilisé pour des recristallisations très rapides.

2) Spectrométrie de R.M.N.

Pour des oximes du type 13 (R_3 = H, tosyle) (27,28), la distinction entre protons H_o, H_α et H_β en position syn ou anti a pu être faite.



13

On a pu montrer que les protons H_o et H_α sont déblindés en position syn par rapport à $-O-R_3$, alors que le proton H_β en syn est blindé.

Dans les oximes 4p, 4q et 4r (R_1 = R_2 = -COOEt), les protons du groupement éthyle occupent des positions γ et δ (dans l'écriture conventionnelle adoptée pour 13). De ce fait, les différences de déplacement chimique sont très faibles (au maximum 0,1ppm en position γ et 0,05ppm en position δ) et il n'est pas possible d'attribuer les signaux éthyle à une position Z ou E.

3) Spectrométrie I.R.

a) ν C≡N. L'intensité de la bande nitrile déjà faible dans les oximes 9 est encore diminuée dans les dérivés acylés ou sulfonylés 4. Cette faible absorption peut être attribuée à la présence d'hétéroatomes en α (29,30).

La position de la bande nitrile peut rendre compte de la conjugaison dans ces dérivés 4. Comparée à la fréquence du cyanester 14 (2267cm^{-1}) on constate une conjugaison croissante en passant aux dérivés sulfonylés 4d ou 4e (R_3= -SO_2-C_6H_4-CH_3-p. ou -SO_2-CH_3) ($\Delta\nu$ = 7cm^{-1}), à l'oxime 9 ($\Delta\nu$ = 27cm^{-1}), au dérivé acylé 4g (R_3= -CO-C_6H_5) ($\Delta\nu$ = 32cm^{-1}) et au sel 11 ($\Delta\nu$ = 46cm^{-1}).

14 9 11 4

On constate donc que la conjugaison nitrile/azométhine est très faible pour les dérivés sulfonylés et plus importante pour des restes acyle moins électroattracteurs.

b) ν C=O du groupement ester. On aboutit à des conclusions à peu près identiques: la conjugaison ester/azométhine, qui est importante dans le sel 11 et encore dans l'oxime 9, est bien moins développée pour les dérivés acylés ou sulfonylés 4. On notera que le carbonyle du reste -OR_3 (-O-CO-Ar) se situe aux environs de 1780cm^{-1} alors que le carbonyle du groupement R_1 ou R_2 se situe à des fréquences plus faibles (environ 1750cm^{-1}).

c) ν C=N. L'attribution de cette vibration n'est certaine que pour les dérivés mésylés 4e, 4i, 4m et 4q. Elle se situe aux environs de 1600cm^{-1} et son intensité est faible, constatations en accord avec les données de la littérature (31,32,33). Dans les dérivés 4 comportant un noyau aromatique, il est souvent difficile de distinguer l'absorption C=N de celle du noyau.

PARTIE EXPERIMENTALE

1) DERIVES DE L'ISONITROSOMALODINITRILE

La préparation de ces dérivés est particulière, l'oxime 8 ($R_1 = R_2 = -CN$) n'étant pas isolée du milieu réactionnel lors de sa préparation.

A 99g de malodinitrile (1,5 mole) et 135g d'acide acétique glacial, on ajoute progressivement à 0°C sous agitation, 180g de nitrite de sodium (2,6 moles) dissous dans 300cm^3 d'eau. On laisse réagir 4 heures puis on extrait à l'éther en continu pendant une nuit, la phase éthérée est sèchée 4 heures sur driérite. Après avoir chassé l'éther on recueille 158g d'une solution contenant essentiellement de l'isonitrosomalodinitrile 8 et de l'acide acétique.

Cette solution est traitée sous agitation par 250g de p-toluènesulfochlorure (1,3 mole) dans 850cm^3 de pyridine à température $\leqslant$ 0°C. L'addition du chlorure d'acide terminée, on maintient l'agitation pendant 15minutes avant d'opérer une dilution à l'eau glacée. Il précipite ainsi 215g d'O-p-toluènesulfonylisonitrosomalodinitrile 4a. Le dérivé benzoylé 4c est obtenu dans des conditions analogues.

Le dérivé p-nitrobenzoylé 4b est obtenu en acylant l'isonitrosomalodinitrile 8 brut en milieu dioxanne/eau, par du chlorure de p-nitrobenzoyle en présence de bicarbonate de sodium, selon la méthode 2 indiquée ci-dessous.

2) DERIVES DE L'ISONITROSOCYANACETATE D'ETHYLE ET DE METHYLE, DE L'ISONITROSOCYANACETAMIDE ET DE L'ISONITROSOMALONATE D'ETHYLE.

Nous donnerons deux modes opératoires généraux de préparation pour ces produits. On engagera toujours les oximes correspondantes dont la préparation est bien décrite dans la littérature (16,17,18,19,20,21,22).

Méthode 1

C'est la méthode générale de préparation des dérivés O-sulfonylés et O-benzoylés (Dérivés 4d,4e,4g,4h,4i,4k,4l,4m,4o,4p et 4q).

TABLEAU I

Caractéristiques physiques des oximes acylées et sulfonylées 4

$$R_1 \diagdown C = N \diagup O\text{-}R_3 \quad (R_2 \diagup)$$

N°	R_1	R_2	R_3 (a)	F° (b)	Rdt	Solvant de recrist.	% C calc.	% C tr.	% H calc.	% H tr.	% N calc.	% N tr.	(e)
4a	-CN	-CN	tos	106-114	57(c)	ligroïne-CH_2Cl_2	48,10	47,87	2,81	2,92	16,86	16,95	JMB
4b	-CN	-CN	pNBz	123-127	58(c)	ligroïne-CH_2Cl_2	49,18	49,87	1,63	2,02	22,95	20,77	JMB
4c	-CN	-CN	Bz	104-106	53(c)	ligroïne	60,30	60,12	2,51	2,25	21,10	21,21	AR
4d	-CN	-COOEt	tos	86-87	85(d)	éthanol	48,64	48,65	4,05	4,22	9,45	9,41	JP
4e	-CN	-COOEt	mes	78	65(d)	éthanol	32,72	32,78	3,63	3,69	12,72	12,74	JMB
4f	-CN	-COOEt	pNBz	106	88(d)	ligroïne-CH_2Cl_2	49,48	49,39	3,09	3,24	14,43	14,46	JMB
4g	-CN	-COOEt	Bz	100	80(d)	ligroïne-CH_2Cl_2	58,53	58,60	4,06	4,25	11,38	11,55	JP
4h	-CN	-COOMe	tos	117,5	67(d)	éthanol	46,81	47,02	3,54	3,65	9,93	9,94	JMB
4i	-CN	-COOMe	mes	127	87(d)	éthanol	29,12	29,01	2,91	2,89	13,59	13,38	JMB
4j	-CN	-COOMe	pNBz	122-123	69(d)	ligroïne-CH_2Cl_2	47,65	47,68	2,52	2,63	15,16	15,17	JMB
4k	-CN	-COOMe	Bz	136-137	80(d)	ligroïne-CH_2Cl_2	57,32	57,16	3,44	3,48	12,06	12,20	JMB
4l	-CN	$-CONH_2$	tos	139	66(d)	ligroïne-CH_2Cl_2	44,98	44,99	3,38	3,35	15,75	15,69	AR
4m	-CN	$-CONH_2$	mes	144	60(d)	éthanol	25,13	25,31	2,61	2,84	21,98	21,86	JMB
4n	-CN	$-CONH_2$	pNBz	215 (déc)	66(d)	acétone	45,80	46,40	2,30	2,55	21,37	21,32	JMB
4o	-CN	$-CONH_2$	Bz	217 (déc)	74(d)	acétone-eau	55,30	55,28	3,22	3,36	19,35	19,40	AR
4p		-COOEt	tos	63,5	96(d)	éthanol	48,90	48,87	4,95	4,69	4,08	4,31	JMB
4q		-COOEt	mes	83-84	90(d)	éthanol	35,95	36,01	4,86	4,94	5,24	5,12	JMB
4r		-COOEt	pNBz	70	86(d)	ligroïne-CH_2Cl_2	49,70	49,94	4,14	4,14	8,26	8,33	JMB

(a) tos = $-SO_2-C_6H_4-CH_3$ p., mes = $-SO_2-CH_3$, pNBz = $-CO-C_6H_4-NO_2$ p.,
Bz = $-CO-C_6H_5$.

(b) Points de fusion non corrigés déterminés en tube capillaire (appareil Tottoli).

(c) Rendement par rapport à $CH_2(CN)_2$.

(d) Rendement par rapport au dérivé isonitrosomalonique 8.

(e) JMB = J.M.BIEHLER, JP = J.PERCHAIS, AR = A.REGENT.

1 mole d'oxime est dissoute dans 0,6 à 1l de pyridine. A 0°C, on ajoute progressivement 1 mole (ou un léger excès) de chlorure d'acide. On laisse sous agitation 1/2 heure, puis on dilue à l'eau. L'oxime O-substituée 4 précipite alors dans le milieu.

Variante: Pour améliorer le rendement du dérivé mésylé 4m, on opère de la manière suivante: on dissout 2g d'oxime (0,017 mole) dans 20cm^3 de pyridine. On refroidit à 0°C puis on ajoute 2,2g de méthanesulfochlorure (0,017 mole). Après 1/2 heure, on dilue à l'eau et on extrait à l'éther, la solution éthérée est évaporée à froid et le résidu lavé à l'alcool.

Méthode 2 (dérivés 4b, 4f, 4j, 4n et 4r)

C'est essentiellement la méthode de préparation des dérivés p-nitrobenzoylés.

On dissout 1g d'oxime dans 20cm^3 de dioxanne. On y ajoute 2g de chlorure de p-nitrobenzoyle. On agite jusqu'à dissolution totale. On ajoute alors progressivement sous agitation 2g de bicarbonate de sodium en solution dans 15cm^3 d'eau. On dilue le mélange réactionnel après 1/2 heure. L'oxime p-nitrobenzoylée précipite. Elle est recueillie par filtration et lavée abondamment à l'eau.

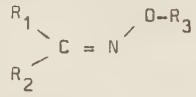
3) SELS DE SODIUM DE L'ISONITROSOMALONATE D'ETHYLE ET DE L'ISONITROSOCYANACETATE D'ETHYLE.

On neutralise 1 équivalent d'oxime 8 par un équivalent de soude aqueuse à froid. La solution aqueuse est évaporée à froid au dessicateur sous vide pendant 2 semaines. Le solide résiduel est lavé à l'éther pour éliminer le sel acide qui a éventuellement pu se former. On recueille ainsi le sel de sodium de l'oxime 8 mélangé avec du bicarbonate de sodium. Les spectres de RMN sont effectués sur ce mélange.

Nous remercions Monsieur A.REGENT pour l'aide qu'il nous a apportée dans la synthèse de certains dérivés et Monsieur G. KILLE pour d'utiles discussions.

TABLEAU II

Spectres de R.M.N. et I.R. des oximes



				R.M.N. (a)				I.R. (b)			
					R_1 et R_2		R_3				
N°	R_1	R_2	R_3 (c)	Solvant	$-CH_2-$	$-CH_3$	divers	C≡N	C=O	C=N	Divers noyau arom. SO_2; NO_2; NH_2; OH
4a	-CN	-CN	tos	$CDCl_3$	-	-	$-C_6H_4-$ 7,78q(d) $-CH_3$ 2,51s	2265f	-	1580f	1602;1423, 1395,1197, 1180
4b	-CN	-CN	pNBz	$(CD_3)_2CO$	-	-	$-C_6H_4-$ 8,56s(e)	2250f	1790	1600f	1610,1600; 1526
4c	-CN	-CN	Bz	$CDCl_3$	-	-	$-C_6H_5$ 7,70m	2250f	1785	1600f	1600,1582
4d	-CN	-COOEt	tos	$CDCl_3$	4,43q	1,38t(f)	$-C_6H_4-$ 7,67q $-CH_3$ 2,50s	2260f	1760	1600f	1600;1400, 1200,1172
4e	-CN	-COOEt	mes	$CDCl_3$	4,49q	1,44t	$-CH_3$ 3,37s	2260f	1740	1600f	1395,1190
4f	-CN	-COOEt	pNBz	$CDCl_3$	4,50q	1,46t	$-C_6H_4-$ 8,32s	(g)	1802, 1740	1600f	1610,1600; 1540
4g	-CN	-COOEt	Bz	$CDCl_3$	4,46q	1,44t	$-C_6H_5$ 7,73m	2235tf	1780, 1755	1600f	1600,1586
4h	-CN	-COOMe	tos	$(CD_3)_2CO$	-	3,98s ($O-C\underline{H}_3$)	$-C_6H_4-$ 7,73q $-CH_3$ 2,52s	2240f	1740	1595f	1595;1385, 1187,1170
4i	-CN	-COOMe	mes	$(CD_3)_2CO$	-	3,97s ($O-C\underline{H}_3$)	$-CH_3$ 3,58s	2255f	1757	1603f	1377,1195
4j	-CN	-COOMe	pNBz	$(CD_3)_2CO$	-	3,99s ($O-C\underline{H}_3$)	$-C_6H_4-$ 8,49s	(g) (g)	1810, 1790, 1770	1605f	1610,1590; 1532
4k	-CN	-COOMe	Bz	$(CD_3)_2CO$	-	4,05s ($O-C\underline{H}_3$)	$-C_6H_5$ 7,97m	2235tf	1768	1593f	1610,1590
4l	-CN	$-CONH_2$	tos	DMSO	-	-	$-C_6H_4-$ 7,80q $-CH_3$ 2,50s $-NH_2$ 8,18m	2240f	1712	1600f	1595;1393, 1195,1180; 3435,3330, 3250

4m	-CN	$-CONH_2$	mes	$(CD_3)_2CO$	-	-	$-CH_3$ 3,54s $-NH_2$ 7,83m	2245f	1720, 1685	1610f	1375,1180, 1160; 3420,3320, 3240
4n	-CN	$-CONH_2$	pNBz	DMSO	-	-	$-C_6H_4-$ 8,16q $-NH_2$ 7,67m	2245tf	1780, 1700	1600f	1615,1585; 1542; 3500,3240
4o	-CN	$-CONH_2$	Bz	DMSO	-	-	$-C_6H_5$ 7,25m $-NH_2$ 7,25m	2240f	1770, 1695	1612f	1600,1587; 3450,3170
4p	-COOEt	-COOEt	tos	$CDCl_3$	4,40q 4,31q	1,34t 1,29t	$-C_6H_4-$ 7,50q $-CH_3$ 2,43s	-	1750, 1735	1627f	1605;1395, 1192,1180
4q	-COOEt	-COOEt	mes	$CDCl_3$	4,54q 4,51q	1,41t 1,41t	$-CH_3$ 3,34s	-	1755, 1725	1638f	1377,1185
4r	-COOEt	-COOEt	pNBz	$CDCl_3$	4,61q 4,57q	1,46t 1,46t	$-C_6H_4-$ 7,76q	-	1785, 1745	1635f	1612;1634
9	-CN	-COOEt	H	$(CD_3)_2CO$	4,34q	1,30t	-OH 12,48m	2240f	1730	1584m	3140 F
10	-COOEt	-COOEt	H	$CDCl_3$	4,41q 4,38q	1,36t 1,35t	-OH 10,24m	-	1745	1634m	3350 F
11E	-CN	-COOEt	Na	DMSO	4,25q	1,26t	-	2220m	1700	1616m	-
12	-COOEt	-COOEt	Na	DMSO	4,20q 4,18q	1,28t 1,28t					

(a) Les spectres de RMN sont effectués sur un appareil VARIAN A 60 A.
Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm (référence interne TMS).
s = singulet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, massif.

(b) Les spectres IR ont été réalisés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 21, sur les solides dispersés dans une pastille de KBr.
Les fréquences de vibration de valence sont données en cm^{-1}.
tf = bande d'absorption d'intensité très faible, f=faible, m=moyenne, F=forte.

(c) tos= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$ p., mes= $-SO_2-CH_3$, pNBz= $-CO-C_6H_4-NO_2$ p., Bz= $-CO-C_6H_5$.

(d) Centre du quartet A_2B_2.

(e) Singulet provenant en réalité d'un spectre A_2B_2 avec $\Delta\nu/J$ très faible.

(f) J $\underline{CH_2}-\underline{CH_3}$ entre 6,9 et 7,5Hz.

(g) Bande absente.

BIBLIOGRAPHIE

1. J.HAMER, 1-4 cycloaddition reactions, Academic Press, New-York, 1967.
2. K.ALDER, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim, 1949.
3. G.KRESZE et R.ALBRECHT, Chem.Ber., 1964,97,490.
4. R.MERTEN et G.MULLER, Ang.Chem., 1962,74,866.
5. R.MERTEN et G.MULLER, Chem.Ber., 1964,97,682.
6. M.LORA-TAMAYO, G.GARCIA MUNOZ et R.MADRONERO, Bull.Soc. chim., 1958, p.1331.
7. P.G.GASSMAN, Accounts of chem.Research, 1970,3,26.
8. R.F.HUDSON, Structure and Bonding, Springer Verlag, Heidelberg, Vol.1., p.221.
9. G.LONGO, Gazz.chim.Ital., 1931,61,578.
10. M.CONRAD et A.SCHULZE, Chem.Ber., 1909,42,735.
11. P.T.MULLER, Ann.Chim. (7) 1, 507,524.
12. M.CONRAD et A.SCHULZE, Chem.Ber., 1909,42,738.
13. V.CERCHEZ, Bull.Soc.chim., 1930,47,1279.
14. V.CERCHEZ et C.COLESIU, C.R.Acad.Sci., 1932,194,1954.
15. V.E.RUCHKIN, K.D.SHVETSOVA-SHILOVSKAYA et N.N.MEL'NIKOV, Probl.Poluch.Polupro. Prom.Org.Sin; Akad.Nauk SSSR, Otd. Obshch.Tekh.Khim.1967,66-70 (Russe), Chem.Abstr.,1968,68, 9187.
16. C.HARRIES et R.GLEY, Ber.,1899,32,1333.
17. W.HUCKEL et M.SACHS, Ann.Chem., 1932,498,169.
18. W.HUCKEL et W.DOLL, Ann.Chem., 1936,526,104.
19. P.W.NEBER, K.HARTING et W.RUOPP, Chem.Ber.,1925,58;1243.
20. R.HUYSGEN et J.WITTE, Chem.Ber., 1958,91,976.

21. P.OXLEY et W.F.SHORT, J.chem.Soc., 1948, p.1514.

22. M.J.HATCH et D.J.CRAM, J.amer.chem.Soc., 1953,75,38.

23. D.S.JACKSON, J.chem.Soc., (B) 1969, p.785.

24. F.VOGTLE, A.MANNSCHRECK et H.STAAB, Ann.Chem., 1967, 708,51.

25. H.P.FISCHER, C.A.GROB et E.RENK, Helv.chim.Acta, 1962, 45, 2539-2553.

26. H.P.FISCHER, C.A.GROB et E.RENK, Helv.chim.Acta, 1963, 46, 936-943.

27. G.J.KARABATSOS, R.A.TALLER et F.M.VANE, J.amer.chem. Soc., 1963,85,2326,2327.

28. H.SAITO et K.N'UKADA, Canad.J.chem., 1968,46,2989.

29. M.R.YAGUDAEV et A.D.GREBENYUK, J.org.Chem., (URSS) 1966,2,1794.

30. P.ROESSLER, G.KILLE et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim., 1967 p.545.

31. CROSS et ROLFE, Trans.Faraday Soc., 1951,47,354.

32. J.D.S.GOULDEN, J.chem.Soc., 1953 p.997.

33. E.ALLENSTEIN et R.FUCHS, Chem.Ber., 1967,100,2604.

34. K.MULLER et A.ESCHEMOSER, Helv.chim.Acta, 1969,52, 1823.

35. J.M.LEHN et J.WAGNER, Chem.Commun., 1970,414.

-_-_-_-_-

AZOMETHINES A SUBSTITUANTS ELECTROATTRACTEURS

II. 1,4-CYCLOADDITION DES DERIVES ISONITROSOMALONIQUES SULFONYLES OU ACYLES SUR LE CYCLOPENTADIENE.

par Jean-Marie BIEHLER et Jean-Pierre FLEURY

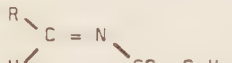
Laboratoire de chimie organique générale,
Ecole Supérieure de Chimie 68-MULHOUSE.

RESUME

Le caractère diénophile des dérivés isonitrosomaloniques sulfonylés ou acylés dépend étroitement des substituants du carbone (-CN, -COOR, -$CONH_2$) et de l'azote (-O-SO_2-R, -O-CO-R) azométhiniques. Les azométhines à substituants nitrile et sulfonyloxy présentent l'activité diénophile la plus marquée. La structure des adduits aza-2 norbornènes obtenus avec le cyclopentadiène a été déterminée par spectrométrie de R.M.N. La cyloaddition est stéréosélective; les facteurs intervenant dans la transition sont discutés. Selon leur substitution en position 2 ou 3 les aza-2 norbornènes subissent une scission rétrodiénique plus ou moins aisée.

INTRODUCTION

Par suite de son caractère accepteur assez réduit, le système azométhinique n'a pas, jusqu'à présent, été très utilisé dans des synthèses diéniques. Albrecht et Kresze(1,2) sont les premiers à avoir exploité les propriétés diénophiles de bases de Schiff du type 1 (R= $-CCl_3$,$-CF_3$,-COOR) qui portent, tant sur l'azote que sur le carbone, des substituants fortement électroattracteurs. L'azométhine acquiert de ce fait un caractère accepteur suffisant.



1

Opposée à des diènes à chaîne ouverte ou cycliques, elle se condense dans des conditions analogues à celles de la cycloaddition [2 + 4] de Diels-Alder, en formant des dérivés tétrahydropyridiniques ou azabicycliques.

Il est vrai que des condensations pouvant être formellement considérées comme des cycloadditions [2 + 4] ont été réalisées sur des dérivés cyanés (3), des chlorimines (4), des sels d'immonium (5) ou des méthylène-uréthanes en présence de BF_3 (6). Mais dans tous ces cas, il ne semble pas que la transition corresponde au complexe donneur-accepteur postulé dans les cycloadditions de Diels-Alder; il s'agirait plutôt, dans ces exemples, de réactions d'addition électrophile sur le diène d'un dérivé de l'azométhine chargé positivement.

Nous avons décrit dans un premier article (7), la synthèse de dérivés isonitrosomaloniques acylés ou sulfonylés 2. Ce type un peu particulier d'azométhine possède, comme les bases de Schiff de Kresze, des substituants électroattracteurs tant sur le carbone que sur l'azote. On pouvait donc espérer un caractère accepteur suffisant pour permettre la formation de complexes de transfert de charge. La stabilité configurationnelle de ces azométhines devrait également permettre une étude de la stéréosélectivité de

leur cycloaddition. Nous espérions ainsi connaître le rôle d'un doublet libre dans la règle d'endoaddition de Diels-Alder. Outre l'intérêt préparatif de ces cycloadditions, nous espérions utiliser ces adduits pour l'étude des ions azénium (8) et de l'inversion pyramidale (9,10,11) dans les dérivés hétérocycliques.

Le présent mémoire qui fait suite à une communication préliminaire (12) est consacré aux aza-2 norbornènes obtenus par opposition des dérivés isonitrosés 2 au cyclopentadiène.

I. CARACTERE PHILODIENE DES DERIVES ISONITROSOMALONIQUES

Nous reportons dans le tableau I. les dérivés isonitrosomaloniques 2 qui ont été opposés au cyclopentadiène. La réaction est effectuée en présence d'un excès de cyclopentadiène dans un solvant aprotique et à des températures variant de 20° jusqu'à la température de reflux du solvant. Les différentes conditions opératoires figurent au tableau I. Nous y avons signalé les adduits qui ont pu être isolés, ainsi que le rendement de l'opération. L'absence de cette dernière donnée indique l'échec de la condensation dans les conditions opératoires mentionnées.

On notera dès maintenant la haute stéréospécificité de la réaction: dans tous les cas où deux isomères sont possibles, un seul a pu être mis en évidence dans le mélange réactionnel et a pu être isolé.

On constate également la grande influence des restes R_1,R_2, R_3 sur l'aptitude diénophile de l'azométhine. En l'absence de données cinétiques précises, nous utiliserons les conditions opératoires et le rendement de la réaction pour classer les substituants. Pour les substituants R_1 et R_2 du carbone, on trouve le classement suivant (efficacité décroissante):
$-CN \gg -COOR > -CONH_2$, et pour les substituants sur l'azote:
$-SO_2-C_6H_4-CH_3$ p. $> -SO_2-CH_3 > -CO-C_6H_4-NO_2$ p. $> -CO-C_6H_5$.

L'influence des groupes nitrile semble donc prépondérente. Ainsi les dérivés isonitrosés du malodinitrile se condensent quelle que soit la nature du reste acyle ou sulfonyle. Avec un

TABLEAU I

2 + → 3

Substituants			Dérivé isonitrosé 2	Azanorbornène 3	Rdt (b)	Conditions opératoires		
R_1	R_2	$R_{3(a)}$				t°C	durée (c)	solvant
-CN	-CN	tos	2a	3a	88	20	12h.	éther
-CN	-CN	pNBz	2b	3b	90	20	24h.	éther
-CN	-CN	Bz	2c	3c	80	20	48h.	éther
-CN	-COOEt	tos	2d	3d	(61 (55	20 80	10j. 3h.	éther benzène
-CN	-COOEt	mes	2e	3e	(65 (51	20 80	12j. 3h.	éther benzène
-CN	-COOEt	pNBz	2f	3f	65	80	4h.	benzène
-CN	-COOEt	Bz	2g	-	-	80	8h.	benzène
-CN	-COOMe	tos	2h	3h	57	80	4h.	benzène
-CN	-COOMe	mes	2i	2i	50	80	4h.	benzène
-CN	-COOMe	pNBz	2j	3j	62	80	4h.	benzène
-CN	-COOMe	Bz	2k	-	-	80	8h.	benzène
-CN	$-CONH_2$	tos	2l	3l	(45 (42	20 60	15j. 20h.	acétone acétone
-CN	$-CONH_2$	mes	2m	3m	39	70	36h.	dioxanne
-CN	$-CONH_2$	pNBz	2n	3n	20	70	48h.	dioxanne
-CN	$-CONH_2$	Bz	2o	-	-	80	48h.	dioxanne
-COOEt	-COOEt	tos	2p	-	-	60	3j.	acétone
-COOEt	-COOEt	mes	2q	-	-	60	3j.	acétone
-COOEt	-COOEt	pNBz	2r	-	-	60	3j.	acétone

(a) tos=$-SO_2-C_6H_4-CH_3$p.; mes=$-SO_2-CH_3$; pNBz=$-CO-C_6H_4-NO_2$p.;
Bz =$-CO-C_6H_5$.

(b) en % molaire par rapport au dérivé isonitrosé 2 engagé.

(c) h. = heures; j. = jours.

seul substituant nitrile (R_1= -CN, R_2= -COOR ou $-CONH_2$) une simple substitution benzoyle du dérivé isonitrosé n'est plus suffisante pour assurer le succès de la condensation. Enfin, les esters maloniques isonitrosés ne se condensent plus, quel que soit le reste acyle ou sulfonyle. Comme ceci a déjà été constaté dans d'autres structures (13), on remarque l'influence tout à fait particulière du groupement dicyanométhylène sur la réactivité de ces azométhines.

II. CONFIGURATION DES ADDUITS 3

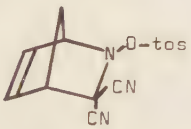
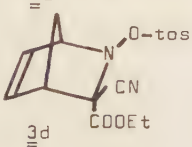
1) Configuration des substituants R_1 et R_2

Nous examinerons le cas particulier de l'adduit 3d, seul isomère formé dans la cycloaddition de l'azométhine 2. La position endo ou exo des substituants -CN et -COOEt peut être déterminée par l'examen des différences de déplacement chimique des protons H_{7a} et H_{7s} (voir formule 9), quand on passe d'un substituant nitrile de 3a à un groupement éthoxycarbonyle dans 3d.

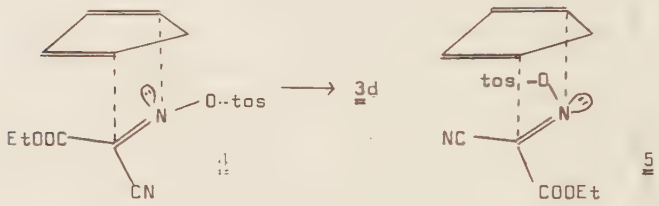
On a montré dans la série du norbornène (14) (tableau II) que le passage d'un substituant -CN à -COOMe en position 2-exo, se traduit par un blindage des protons H_{7a} et H_{7s} (σH_{7a} et σH_{7s} diminuent). Par contre, pour les isomères endo, le passage du nitrile à l'ester conduit à un déblindage de H_{7a} et à un blindage de H_{7s}. Le blindage anormal de H_{7a} a été attribué à la position de ce proton dans le cône de blindage du nitrile endo (26).
Or le passage de l'azanorbornène 3a (R_1= R_2= -CN) au nitrile-ester 3d (tableau II) se traduit par un déblindage du proton H_{7a} et par un blindage du proton H_{7s}. Ceci ne s'explique correctement que par une position endo du groupement -COOEt dans 3d. Le même raisonnement est valable pour l'attribution des structures des dérivés 3f, 3h et 3j (voir tableau III).

En ce qui concerne le mécanisme de formation de ces adduits, on peut admettre que la transition est un complexe de transfert de charge du type donneur-accepteur. En effet, lors du

TABLEAU II

	en ppm H_{7a}	en ppm H_{7s}	Réf.
	1,55	1,43	(14)
	1,5	1,37	(14)
	1,2	1,40	(14)
	1,30	1,38	(14)
 3a	1,87	1,87	-
 3d	2,10	1,53	-

mélange cyclopentadiène - dérivé isonitrosé 2, il y a apparition d'une coloration jaune caractéristique de ces complexes. Nous avions par ailleurs montré (7) la stabilité configurationnelle des dérivés isonitrosés engagés (configuration E, c'est-à-dire position syn du groupement acyle ou sulfonyle par rapport au groupe nitrile) et l'on peut raisonnablement admettre la conservation de cette stabilité configurationnelle lors de la transition. Dans ces conditions, et compte tenu de la position endo du reste -COOR, seule la configuration 4 est possible comme transition menant à l'adduit 3d.



Or, en ce qui concerne les substituants du carbone azométhinique, on sait que le pouvoir endo-orienteur d'un groupe -COOR est nettement supérieur à celui d'un groupe nitrile (15, 16). Quant au groupe tosyloxy, substituant de l'azote azométhinique, il est probablement endo-orienteur au même titre qu'un substituant halogéné ou acyloxy (15). L'antagonisme des effets orienteurs des substituants -COOR et tosyloxy ne devrait pas conduire à des différences notables dans l'énergie libre des transitions 4 et 5 et à la stéréospécificité observée.

On peut invoquer l'influence du doublet libre sur l'azote pour expliquer la prédominance de la transition 4. Ceci impliquerait un pouvoir endo-orienteur du doublet libre de l'azote azométhinique, responsable principal de la stéréosélectivité observée.

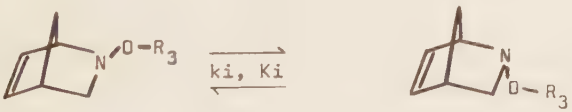
Ce raisonnement n'est évidemment valable que si l'adduit observé est considéré comme un produit cinétique, ce qui

suppose qu'il n'y a pas équilibration dans les conditions opératoires utilisées dans la synthèse. Nous avons effectivement pu contrôler dans le cas de l'adduit 3d que la réaction rétrodiénique à 20°C n'est pas observable et que l'isomère 3d peut donc effectivement être considéré comme un produit cinétique à 20°C.

Mais il faut signaler qu'à température plus élevée (80°) ou dans le cas des adduits p-nitrobenzoylés (3f en particulier), la réaction rétrodiénique est possible et que les conditions de synthèse peuvent également être des conditions d'équilibration du système.

2) Conformation du substituant $-O-R_3$

La position exo ou endo du substituant $-O-R_3$, reliée au problème de l'inversion de l'azote pyramidal dans le cycle aza-2 norbornène, n'a pas pu être déterminée de façon correcte. Nous pensions obtenir des renseignements à ce sujet par une étude à température variable des spectres de R.M.N. des adduits 3a, 3c ou 3d. Dans le domaine de température accessible à l'expérimentation (-60 à + 60°C) on ne constate aucune variation du spectre (pas d'élargissement de bande) et on ne détecte qu'un seul signal tant pour les protons du groupement $-O-R_3$ que pour les protons du cycle, en particulier les protons H_1 et H_6.



6 7

Une telle allure spectrale est compatible:

- soit avec une vitesse d'inversion rapide à l'échelle R.M.N. (ki grand); le spectre observé correspondrait alors à un mélange des deux espèces 6 et 7 en équilibre. Mais il faut noter que la position endo-$O-R_3$ est nettement plus encombrée et que l'isomère 6 avec un substituant $-O-R_3$ exo prédomine-

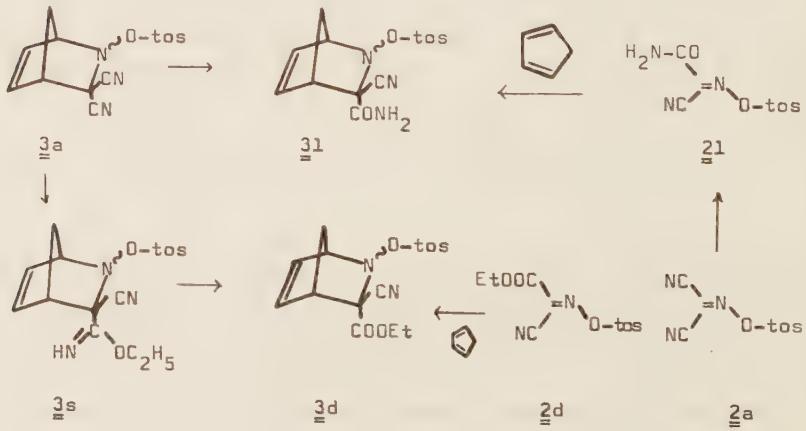
rait (Ki ≪ 1).

- soit avec une vitesse d'inversion lente à l'échelle R.M.N., le spectre observé correspondrait alors à un seul des deux invertomères. Là encore, l'isomère favorisé du point de vue cinétique (transition $\underline{4}$) ou du point de vue thermodynamique (encombrement supérieur en position endo-O-R_3) est l'invertomère $\underline{6}$ comportant une position exo-O-R_3.

Certes, on sait que la barrière d'inversion d'un azote inclus dans un cycle tendu et lié directement à des hétéroatomes porteurs de doublets libres, est très élevée (17,18,19,20), ce qui permet même dans certains cas (21,22,23) l'isolement d'invertomères stables. Ces deux conditions sont réunies dans les adduits $\underline{3}$ et il serait tentant de conclure à l'homogénéité conformationnelle exo-O-R_3. Mais les résultats expérimentaux ne permettent pas, pour le moment, de conclure dans ce sens.

Quoiqu'il en soit, il est certain que le substituant -O-R_3 se place, soit de façon exclusive, soit de façon préférentielle dans la position exo.

Ces considérations sont en accord avec la réactivité spécifique de l'un des deux groupements nitrile de l'adduit $\underline{3}$a comme le montre le schéma suivant:



$\underline{3}$a $\underline{3}$l $\underline{2}$l

$\underline{3}$s $\underline{3}$d $\underline{2}$d $\underline{2}$a

Par attaque nucléophile (EtO^- ou HO^-) du dinitrile 3a on accède exclusivement aux dérivés éthoxycarbonylé 3d (par l'intermédiaire de l'iminoéther 3s) ou amidique 3l, identiques aux adduits obtenus par synthèse diénique à partir des dérivés isonitrosés 2d et 2l.

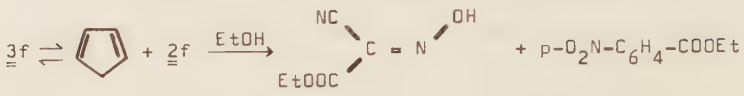
L'attaque du deuxième nitrile des structures 3d ou 3l n'est par contre pas possible sans dégradations plus profondes de la molécule. Le nitrile en position exo de l'adduit 3a bénéficie apparemment d'une protection particulière que l'on peut expliquer par la position exo (exclusive ou préférentielle) du substituant R_3 tosyloxy. Rappelons qu'un comportement analogue a déjà été observé sur le dérivé isonitrosé 2a, dont le nitrile en position anti par rapport au substituant tosyloxy est hydrolysé en amide. La position exo-O-R_3 est confirmée par la transposition de l'adduit 3d en aza-1 norbornène 8, déjà mentionnée dans une note préliminaire (24). Cette transposition fera l'objet d'un mémoire ultérieur.

3d 8

III. REVERSIBILITE DE LA SYNTHESE DIENIQUE

Des propriétés chimiques des adduits 3, nous ne mentionnerons ici que leur scission rétrodiénique. Celle-ci a été mise en évidence sur le dérivé p-nitrobenzoylé 3f. Ce dernier, chauffé en solution benzénique (80°C), libère le dérivé isonitrosé 2f et du cyclopentadiène: à cette température l'adduit est apparemment en équilibre avec le diène et le philodiène. La même réaction, effectuée dans un solvant (alcool), qui consomme lui-même le dérivé isonitrosé 2f, conduit à la scission complète de l'adduit. Ainsi, après 4 heures de reflux dans l'alcool, l'adduit 3f est quantitativement scindé en isonitroso-

cyanacétate d'éthyle et p-nitrobenzoate d'éthyle.



Nous avons également contrôlé l'évolution de solutions chloroformiques des adduits 3d et 3f à 20°C par RMN. On constate dans ces conditions que l'adduit 3d ne donne lieu à aucune réaction rétrodiénique, alors que l'adduit p-nitrobenzoylé 3f rétrograde de façon non négligeable en cyclopentadiène et dérivé isonitrosé 2f. On constate également à 80°C une réaction rétrodiénique sur l'adduit tosylé 3d, mais qui est moins importante que pour l'adduit p-nitrobenzoylé 3f.

Les adduits 3 peuvent donc être considérés comme thermiquement très fragiles, en particulier les dérivés p-nitrobenzoylés, ce qui limite singulièrement le domaine de température utilisable pour la synthèse même.

IV. PROPRIETES PHYSIQUES

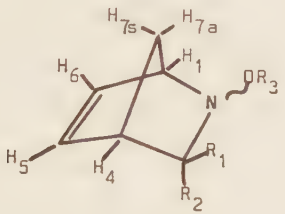
Les adduits 3 sont, en général, des dérivés incolores ou faiblement colorés (dérivés p-nitrobenzoylés) et ont des points de fusion nets (tableau IV). A des températures supérieures à leur fusion, il y a toutefois rapidement décomposition, due vraisemblablement à une scission du type rétrodiénique. Pour des raisons identiques les dérivés amidiques, qui fondent à température plus élevée, présentent des points de fusion peu nets. Les adduits 3 sont bien solubles dans des solvants aprotiques (chloroforme, acétone, chlorure de méthylène, dioxanne).

La structure de l'adduit 3 est mise en évidence par spectrométrie IR et de RMN (tableau III).

En IR, on note l'absorption des groupes nitriles, d'intensité particulièrement faible, du fait de la présence d'un hétéroatome sur le carbone α. Leur fréquence d'absorption ($2250 cm^{-1}$) indique une faible conjugaison. La fréquence de vibration ν C=C est définie avec certitude pour les dérivés mésylés aux environs de $1600 cm^{-1}$, région dans laquelle on trouve également

l'absorption des noyaux aromatiques dans le cas d'une substitution $-O-R_3$ adéquate. Les autres fréquences mentionnées au tableau III n'appellent pas de commentaires particuliers.

En spectrométrie de RMN nous utiliserons pour la désignation des protons la nomenclature IUPAC rappelée dans la formule 9.



9

Les six protons du système azabicyclique 9 forment un système complexe du type A B M N X Y comportant une série de couplages entre protons géminés, en position vicinale ou à longue distance. On distingue nettement les deux protons du pontage méthylénique qui apparaissent aux environs de δ=1,8ppm. Les deux protons tête de pont H_1 et H_4 sont eux, nettement séparés ($\Delta\nu$ de l'ordre de 40-60Hz) et apparaissent aux environs de δ = 4ppm. Quant aux deux protons vinyliques H_5 et H_6, qui sortent aux environs de δ= 6,75ppm, ils forment un quadruplet complexe (système A B), souvent avec une valeur $\Delta\nu/J$ très faible, ce qui conduit à un massif unique complexe.

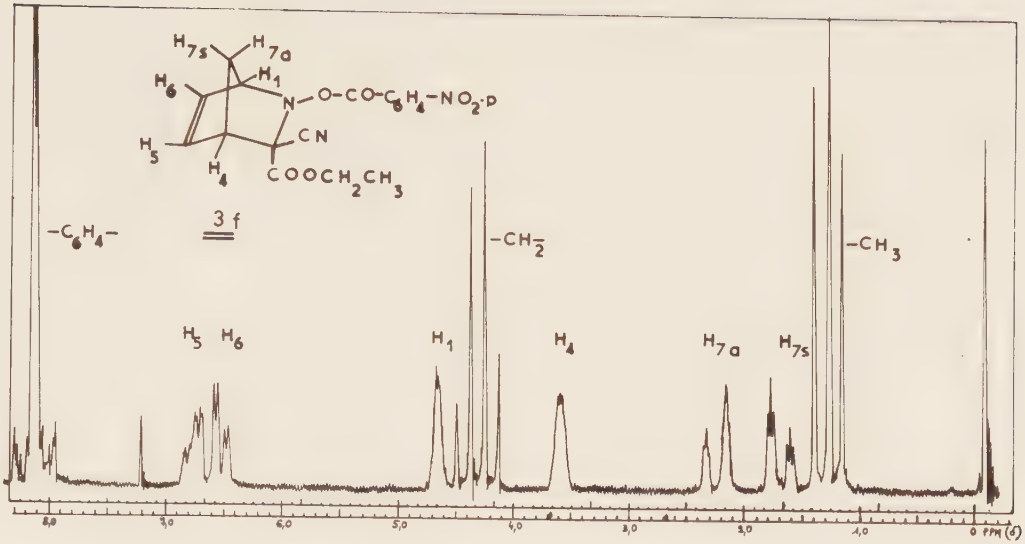
En comparant l'influence de substituants -CN ou -COOR sur le déplacement chimique de H_1 et H_4 dans des dérivés du norbornène (14,25,26) et l'influence d'un azote sur ces mêmes protons dans la série aza-2 norbornane (27), on arrive à la conclusion que le proton H_1 voisin de l'azote cyclique doit être déblindé par rapport au proton H_4 situé dans une position β par rapport à cet azote. Dans tous les adduits mentionnés au tableau III. nous avons donc attribué le signal à champ faible au proton H_1, celui à champ fort au proton H_4. Des massifs complexes de ces deux protons, il n'est pas possible de tirer de renseignements supplémentaires concernant la valeur exacte des couplages J_{1-4},

J_{1-6}, J_{4-5}, J_{1-7a}, J_{1-7s}, J_{4-7a}, J_{4-7s}, J_{1-5} et J_{4-6} qui existent dans ces composés et qui ont été déterminés dans la série du norbornène (28,29,30).

Par double résonance (irradiation H_1 ou H_4), on peut dès lors attribuer les protons H_5 et H_6 pour autant que $\Delta\nu_{5-6}$ soit suffisamment élevé pour faire apparaître le quartet complexe attendu. On constate que H_6 apparaît à champ plus élevé que H_5. C'est également sur ces protons vinyliques que l'on peut déterminer aisément les couplages de l'ordre de 2-3Hz attendus pour J_{1-6} et J_{4-5}. Dans certains cas, la bonne résolution du multiplet permet l'observation d'un couplage supplémentaire faible ($\sim$ 0,5Hz) attribuable au couplage longue distance J_{5-7a} et J_{6-7a}.

Les signaux H_{7a} et H_{7s} des aza-2 norbornènes 3 correspondent à un quartet AB dont chaque pic est complexe par suite des couplages faibles avec H_1, H_4, H_5 et H_6.
On sait par ailleurs que dans les norbornènes, le proton H_{7a} se situe à champ plus faible ou plus fort que H_{7s} suivant la nature des substituants placés en position 2 et 3, leur configuration exo ou endo et éventuellement leur encombrement (14, 26,28).

Dans ces conditions, les déplacements chimiques de H_{7a} et H_{7s} dans les adduits 3 ne sont pas prévisibles. Pour l'attribution des signaux H_{7a} et H_{7s} nous avons utilisé l'existence des couplages à longue distance J_{5-7a} et J_{6-7a} qui conduisent à un massif moins bien résolu pour la partie 7a du quartet AB (voir réf.31). En plus, l'irradiation de H_5 et H_6 conduit à une simplification de cette partie 7a. Ces observations sont particulièrement apparentes pour les adduits 3c, 3f et 3j et nous en concluons d'une manière générale que les protons 7a apparaissent à champ faible et les protons 7s à champ fort.



Spectre de R.M.N. enregistré sur appareil VARIAN A 60 A
δ en ppm, référence interne: TMS.
Solvant: $CDCl_3$.

PARTIE EXPERIMENTALE

1) METHODES GENERALES

L'enregistrement des spectres I.R. a été réalisé sur les produits solides dispersés dans une pastille de KBr au moyen d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 21.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Varian A 60 A, muni des accessoires pour la température variable. Les déplacements chimiques δ sont indiqués en ppm par rapport à une référence interne TMS (s= singulet, d= doublet, t= triplet, q= quadruplet, m= multiplet).

Pour les essais haute et basse température, l'appareil a été étalonné avec les échantillons de méthanol et de glycol. Les solvants utilisés ont été, le chloroforme et l'acétone à basse température et le DMSO aux températures supérieures à 37°C.

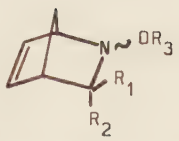
Les opérations de découplage de spins ont été effectuées sur un appareil Varian T 60 muni d'un découpleur de spins.

Outre le point de fusion déterminé en tube capillaire, la pureté des adduits $\underline{3}$ a été vérifiée au moyen de la technique de la chromatographie sur couche mince (Gel de Silice HF 254 + 366 selon Stahl, solvants d'élution soit $CHCl_3$ - C_7H_{16} - $CH_3COOC_2H_5$ (10/10/1), soit C_6H_6 - $CH_3COOC_2H_5$ - CH_3COOH (90/5/5), soit C_6H_6 - C_2H_5OH (85/15).

Le cyclopentadiène, préparé par coupure rétrodiénique de dicyclopentadiène sur paille de fer à 280°C, est distillé et engagé immédiatement dans des essais de condensation.

TABLEAU III

Spectres I.R. et R.M.N.



	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3h	3i	3j	3l	3m	3n
R_1	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN
R_2	-CN	-CN	-CN	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOMe	-COOMe	-COOMe	$-CONH_2$	$-CONH_2$	$-CONH_2$
R_3 (a)	tos	pNBz	Bz	tos	mes	pNBz	tos	mes	pNBz	tos	mes	pNBz
I.R.(b)												
C≡N	2240tf	2250tf	2250f	2250f	2250f	2250tf	2250f	2250f	2250tf	2250f	2250f	2250tf
C=O COAr						1745			1742			1748
C=O COOR		1744	1745	1766	1772	1765	1740 1763	1768	1757			
C=O $CONH_2$										1703	1702	1710
C=C	1580f	1607f	1586f	1600f	1577	1608f	1600f	1575	1610f	1600f	1587	1580
Divers SO_2	1375 1188 1175			1375 1190 1178	1360 1184 1174		1363 1190 1177	1363 1185 1170		1375 1191 1174	1375 1185 1176	
Divers NO_2		1526				1527			1526			1524
Divers NH_2										3470 3190	3400 3200	3420 3205
R.M.N.(c)												
Solvant	$CDCl_3$	DMSO	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	DMSO	$CDCl_3$	DMSO	DMSO	DMSO
H_1	4,46	4,90	4,77	4,30	4,73	4,74	4,35	4,69	4,75	4,07	4,81	4,77
H_4	3,71	4,28	3,89	3,44	3,66	3,68	3,47	3,81	3,67	3,64	3,67	3,79
H_5	6,50	6,78	6,69	6,70	6,76	6,86	6,72	6,85	6,85	6,86	6,95	6,87
H_6	6,50	6,78	6,69	6,47	6,55	6,61	6,48	6,63	6,60	6,86	6,65	6,73
H_{7a}	1,87	2,03	2,22	2,10	2,05	2,32	2,09	2,02	2,31	1,56	1,73	1,71
H_{7s}	1,87	2,03	1,98	1,53	1,72	1,77	1,55	1,70	1,78	1,56	1,65	1,71
R_2 $-CH_2-$				4,12q	4,37q	4,38q						
R_2 $-CH_3$				1,25t	1,26t	1,38t	3,65s	3,90s	3,94s			
R_2 $-NH_2$										6,80m 7,11m	7,84m 8,22m	7,79m 8,28m
R_3 H aromat.	7,57q	8,23q	6,67m	7,61q		8,22q	7,62q		8,22q	7,78q		8,28q
R_3 $-CH_3$	2,47s			2,46s	3,23s		2,47s	3,39s		2,48s	3,60s	
J_{5-6}				5,5	5,6	5,0	5,5	5,3	5,0		5,7	5,6
J_{7a-7s}			10,7	10,0	10,6	10,4	10,0	10,0	10,0		10,0	
J_{1-6}				~2,2	~2,2	~1,9	~2,2	~2	~2,2		~2,1	~2
J_{4-5}				~3	~2,8	~2,8	~2,7	~2,8	~3		~3,1	~3
$J_{1-7s} \sim J_{4-7s}$			~1,7	~1,8		~1,7	~1,6		~1,7			

(a) tos= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p.; mes= $-SO_2-CH_3$; pNBz= $-CO-C_6H_4-NO_2$p.; Bz= $-CO-C_6H_5$

(b) en pastille dans KBr, fréquence en cm^{-1}; f= faible, tf= très faible.

(c) δ en ppm, référence interne TMS, J en Hz; s= singulet, t= triplet, q=quadruplet, m= multiplet ou massif.

2) PREPARATION DES ADDUITS 3

O-p-toluène sulfonyl-2 dicyano-3,3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (3a)

On dissout 10g d'oxime 2a (0,04 mole) dans 150cm^3 d'éther et on y ajoute 6g de cyclopentadiène fraîchement distillé (0,09 mole). On laisse reposer 12heures à température ordinaire. L'adduit 3a qui précipite est filtré (9,5g). Dans le filtrat, on récupère après évaporation de l'éther et recristallisation dans l'alcool absolu une deuxième fraction d'adduit (2g). Les fractions réunies sont recristallisées dans l'alcool.

On a obtenu de façon identique les adduits 3b, 3c, 3d, 3e et 3l. Les caractéristiques physiques (pF., données IR et RMN), les conditions de condensation (température, durée et solvant), les solvants de recristallisation et les analyses élementaires de ces produits figurent aux tableaux I, III et IV.

O-p-toluène sulfonyl-2 exo-cyano-3 endo-éthoxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (3d)

On dissout 3g de dérivé isonitrosé 2d (0,01 mole) dans 20cm^3 de benzène et on y ajoute 2g de cyclopentadiène (0,03 mole). On chauffe 3heures à reflux, laisse refroidir et évapore le benzène sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'alcool chaud. L'adduit 3d précipite au refroidissement (2g).

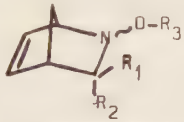
On a obtenu de façon identique les adduits 3e, 3f, 3h, 3i, 3j, 3l, 3m et 3n.

Dans certains cas, on a utilisé comme solvant le dioxanne ou l'acétone pour des raisons de solubilité du dérivé isonitrosé de départ.

Les condensations à température ambiante conduisent en général à des résultats meilleurs. Une vitesse de réaction faible à température ambiante oblige, dans certains cas, d'opérer à des températures plus élevées.

TABLEAU IV

Caractéristiques physiques des adduits 3



	R_1	R_2	R_3 (a)	F°C (b)	Solvant de recristallisation	Analyse élémentaire					
						C		H		N	
						% calc.	% tr.	% calc.	% tr.	% calc.	% tr.
3a	-CN	-CN	tos	133	Alcool	57,10	57,08	4,12	4,24	13,01	12,99
3b	-CN	-CN	pNBz	168déc.	Acétone	58,06	58,30	3,22	3,24	18,06	17,89
3c	-CN	-CN	Bz	129	Alcool	67,92	67,96	4,15	4,38	15,84	15,99
3d	-CN	-COOEt	tos	112	Alcool	56,35	56,38	4,97	4,94	7,73	7,79
3e	-CN	-COOEt	mes	128	Alcool	46,16	46,40	4,89	5,12	9,79	9,82
3f	-CN	-COOEt	pNBz	134	Alcool	57,14	57,63	4,20	4,30	11,76	11,80
3h	-CN	-COOMe	tos	134	Alcool	55,17	55,28	4,59	4,58	8,04	7,96
3i	-CN	-COOMe	mes	129	Alcool	44,11	44,23	4,41	4,43	10,29	10,15
3j	-CN	-COOMe	pNBz	121	Alcool	55,97	55,70	3,79	3,59	12,24	11,94
3l	-CN	$-CONH_2$	tos	175-180déc.	Acétone	54,05	54,03	4,50	4,58	12,61	12,73
3m	-CN	$-CONH_2$	mes	145déc.	Acétone/eau	42,02	42,35	4,28	4,30	16,34	16,25
3n	-CN	$-CONH_2$	pNBz	180-185déc.	Alcool						

a) tos= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p.; mes= $-SO_2-CH_3$; pNBz= $-CO-C_6H_4-NO_2$p.; Bz= $-CO-C_6H_5$.

b) points de fusion non corrigés déterminés en tube capillaire (appareil Tottoli).

2) HYDROLYSE DE L'ADDUIT 3a

O-p-toluène sulfonyl-2 exo-cyano-3 endo-éthoxycarbimino-3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (3s)

A 4,5g d'adduit 3a dissout dans 35cm^3 de dioxanne sec, on ajoute 2 équivalents d'alcoolate de sodium (0,95g) dissous dans 30cm^3 d'alcool sec. La solution est agitée pendant 5heures à 0°C puis diluée à l'eau. L'iminoéther 3s qui précipite alors est filtré, lavé à l'eau, sèché et recristallisé dans un mélange alcool/ligroïne.

Rdt.: 4g, soit 78%. Solide incolore: F = 129°.

Analyse: $C_{17}H_{19}N_3O_4S$

Calc.%:	C 56,51	H 5,26	N 11,63
Tr. %:	56,85	5,42	11,72

I.R.:

3320cm^{-1} (N-H), 2240cm^{-1} (C≡N), 1665 (C=N), 1575 (C=C), 1367, 1194, 1175 (SO_2).

R.M.N. ($CDCl_3$):

H_1 à 4,10, H_4 à 3,59, H_5 à 6,70, H_6 à 6,46, H_{7a} et H_{7s} à 1,54, $C\underline{H}_2CH_3$ à 4,15 (q), $CH_2C\underline{H}_3$ à 1,24 (t), =N-H à 7,95, $-C_6\underline{H}_4-$ à 7,72 (q), CH_3 (tosyle) à 2,50 (s).

O-p-toluène sulfonyl-2 exo-cyano-3 endo-éthoxycarbonyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (3d)

A 10g d'iminoéther 3s dissous dans 100cm^3 d'acétone, on ajoute 50cm^3 d'acide chlorhydrique 2N à température ordinaire. Après 10mn l'ester 3d formé est précipité par dilution aqueuse, filtré, lavé et recristallisé dans l'alcool. On recueille 8g de produit 3d en tous points identique à l'adduit 3d obtenu par synthèse diénique du dérivé isonitroso 2d avec le cyclopentadiène (F, IR, RMN).

Rdt.: 80% par rapport au dérivé iminoéther 3s engagé.

O-p-toluène sulfonyl-2 exo-cyano-3 endo-benzyloxycarbimino-3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (3t)

On dissout 3,15g (0,01 mole) d'adduit 3a dans 30cm^3 de dioxanne sec. On y ajoute sous agitation à 0°C 5,2g (0,04 mole) de benzylate de sodium dissous dans 6cm^3 d'alcool benzylique. On laisse réagir 4heures puis on effectue une extraction à l'éther sur le mélange réactionnel préalablement dilué à l'eau. La phase éthérée est évaporée sous vide pendant plusieurs jours. L'huile brune ainsi obtenue est diluée dans l'alcool. Le dérivé 3t précipite dans cette solution alcoolique.

Rdt.: 0,6g soit 18%. Solide incolore: F=120° (alcool).

Analyse: $C_{22}H_{21}N_3O_4S$

Calc.%:	C 62,41	H 4,96	N 9,92
Tr. %:	62,35	4,89	10,04

I.R.:
3340cm^{-1} (N-H), 2250t.f. (C≡N), 1670 (C=N), 1578 (C=C), 1365, 1384, 1190, 1170 (SO_2).

R.M.N. ($CDCl_3$):
H_1 à 4,44, H_4 à 3,61, H_5 à 6,71, H_6 à 6,53, H_{7a} et H_{7s} à 1,54, CH_2-C_6H_5 à 5,20 (s), CH_2-C_6H_5 à 7,39 (s), C_6H_4 à 7,28 (q), CH_3 (tosyle) à 2,44 (s).

O-p-toluène sulfonyl-2 exo-cyano-3 endo-carbamoyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (3l)

On dissout à froid 5g d'adduit 3a dans 75cm^3 de pyridine. On y ajoute 50g de glace puis une solution de 1g de soude dans 50cm^3 d'eau. L'amide 3l précipite instantanément dans le milieu; ses caractéristiques, identiques à celles de 3l obtenu par synthèse diénique du dérivé isonitrosé 2l avec le cyclopentadiène, figurent dans les tableaux III et IV.

4) REACTION RETRODIENIQUE

La réaction rétrodiénique a été étudiée sur les adduits 3d et 3f, soit à chaud, soit à température ordinaire.

a) Réaction au reflux du benzène

1g d'adduit tosylé 3d est chauffé 4heures au reflux du benzène sec ($20cm^3$). Le solvant est ensuite évaporé à température ordinaire sous pression réduite. Sur l'huile résiduelle, on détermine par spectrométrie de RMN les proportions d'adduit 3d (46%) et de dérivé isonitrosé 2d (54%) présents. Les pourcentages molaires de ces deux produits se déduisent de l'intégration relative des protons des groupes tosyle, éthoxy-carbonyle et des protons du cycle aza-2 norbornène 3d, en particulier H_4.

Un essai analogue a été effectué sur le dérivé p-nitrobenzoylé 3f. La spectrométrie de RMN montre que le mélange réactionnel est composé de 28% d'adduit 3f et de 72% de dérivé isonitrosé 2f.

b) Réaction au reflux de l'alcool

1g (0,0028 mole) d'adduit p-nitrobenzoylé 3f est chauffé 4 heures au reflux de l'alcool ($30cm^3$). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu traité à l'eau. La fraction insoluble dans l'eau (0,51g) correspond à du p-nitrobenzoate d'éthyle (0,0026 mole). Sur la solution aqueuse, on opère une extraction à l'éther en continu. Après évaporation de l'éther on recueille 0,39g d'isonitrosocyanacétate d'éthyle (0,0027mole).

c) Réaction à 20°C

Nous avons examiné la réaction rétrodiénique des adduits 3d et 3f en solution chloroformique à 20°C (0,060g/$0,3cm^3$), en suivant l'évolution de leur spectre de RMN. L'intégration relative des protons du cycle aza-2 norbornène-5 par rapport aux protons des substituants R_2 et R_3 nous donne le pourcentage molaire d'adduit rétrogradé. Pour l'adduit p-nitrobenzoylé 3f le pourcentage d'adduit rétrogradé est le suivant (temps de réaction, %): 24heures,2 à 3; 48h., 5; 72h. 6,5; 144h. 10. L'adduit tosylé 3d ne rétrograde pas (144h, 0).

BIBLIOGRAPHIE

1. G.KRESZE et R.ALBRECHT, Chem.Ber.,1964,97,490.
2. R.ALBRECHT et G.KRESZE, Chem.Ber., 1965,98,1431.
3. G.J.JANE et W.J.H.Mc CALLOCH, J.am.chem.Soc.,1955,77,3014.
4. M.LORA TAMAYO, Bull.Soc.chim.,1958,p.1331.
5. H.BÖHME et K.HARTKE, Chem.Ber., 1963,96,607.
6. R.MERTEN et G.MULLER, Chem.Ber., 1964,97,682.
7. J.M.BIEHLER, J.PERCHAIS et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim., sous presse.
8. P.GASSMAN, Accounts of Chemical Research, 1970,3,26.
9. A.T.BOTTINI et J.D.ROBERTS, J.am.chem.Soc.,1956,78,5126.
10. S.J.BROIS, J.am.chem.Soc., 1968,90,506,508.
11. J.E.ANDERSON et J.M.LEHN, J.am.chem.Soc.,1967,89,81.
12. J.M.BIEHLER, J.P.FLEURY, J.PERCHAIS et A.REGENT, Tetrahedron Letters, 1968 p.4227.
13. J.P.FLEURY et B.LIBIS, Bull.Soc.chim.,1966 p.1966.
14. J.C.DAVIS Jr et T.V.VAN AUKEN, J.am.chem.Soc.,1965,87,3900.
15. J.C.MULLER et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim., 1970 p.738.
16. W.C.HERNDON et L.H.HALL, Tetrahedron Letters, 1967 p.5601.
17. T.G.TRAYLOR, Chem.Ind., 1963 p.649.
18. W.E.EMNONS, J.am.chem.Soc., 1957,79,5739.
19. A.MANNSCHRECK, R.RADEGLIA, E.GRUNDEMANN et R.OHME, Chem.Ber., 1967,100,1778.
20. A.RAUK et L.C.ALLEN, Ang.Chem., 1970,82,453.
21. D.FELIX et A.ESCHENMOSER, Ang.Chem., 1968,80,197.
22. D.FELIX, A.ESCHENMOSER et S.J.BROIS, J.am.chem.Soc.,1968,90,508.

23. J.M.LEHN et J.WAGNER, Chem.Comm., 1968,p.197.

24. J.P.FLEURY et J.M.BIEHLER, Tetrahedron Letters,1969, p.4091.

25. Ph.DESAULLES, Thèse Strasbourg 1969.

26. J.C.MULLER, J.P.FLEURY et U.SCHEIDEGGER, Organic Magn.Resonance, 1970,2,71.

27. A.A.MIKHAIL, University of Minnesota 1966,Univ.Microfilms (Ann Arbor,Mich.) Publ.n°67-8058.

28. B.FRANZUS, W.C.BAIRD Jr., N.F.CHAMBERLAIN, T.HINES et E.I.SNYDER, J.am.chem.Soc., 1968,90,3721.

29. P.M.SUBRAMANIAN, M.T.EMERSON et N.A.LEBEL, J.Org.Chem., 1965,30,2624.

30. A.P.MARCHAND et J.F.ROSE, J.am.chem.Soc.,1968,90,3724.

31. N.KAMEZAWA, K.SAKASHITA et K.HAYAMIZU, Organic Magn.Resonance, 1969,1,405.

-_-_-_-_-

REACTIVITE ET REARRANGEMENTS EN SERIE AZA-2 BICYCLO [2.2.1] HEPTENIQUE

par Jean-Marie BIEHLER et Jean-Pierre FLEURY

Laboratoire de chimie organique générale,
Ecole Supérieure de Chimie 68-MULHOUSE.

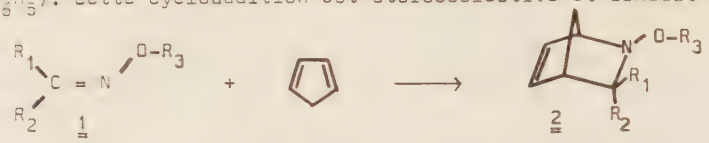
RESUME

Les dérivés aza-2 norbornène substitués sur l'azote en position 2 (-O-SO_2-R, -O-CO-R) et le carbone en position 3 (-CN, -COOR, -$CONH_2$) peuvent conduire à différents dérivés fonctionnels sans transposition du squelette: hydrolyse du nitrile en position 3-endo, saturation de la double liaison (hydrogénation, addition stéréospécifique cis-exo de brome), scission réductive de la liaison >N-O-.

Dans certaines conditions opératoires, des réarrangements à caractère concerté conduisent, sur les dérivés sulfonyloxy, à des squelettes aza-1 norbornène. Par contre pour les dérivés substitués par un reste acyloxy sur l'azote bicyclique, on constate une ouverture du cycle aza-2 norbornène avec formation de cyclopentènes substitués. La spectrométrie de R.M.N. confirme la structure proposée pour les dérivés transposés.

INTRODUCTION

Nous avons montré dans un précédent mémoire (1) le caractère diénophile de dérivés isonitrosomaloniques acylés ou sulfonylés 1 qui conduisent avec le cyclopentadiène à des dérivés substitués de l'aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 2 (R_1 et R_2 = -CN, -COOEt, -COOMe, $-CONH_2$; R_3 = $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p., $-SO_2-CH_3$, $-CO-C_6H_4-NO_2$p., $-COC_6H_5$). Cette cycloaddition est stéréosélective et conduit à un

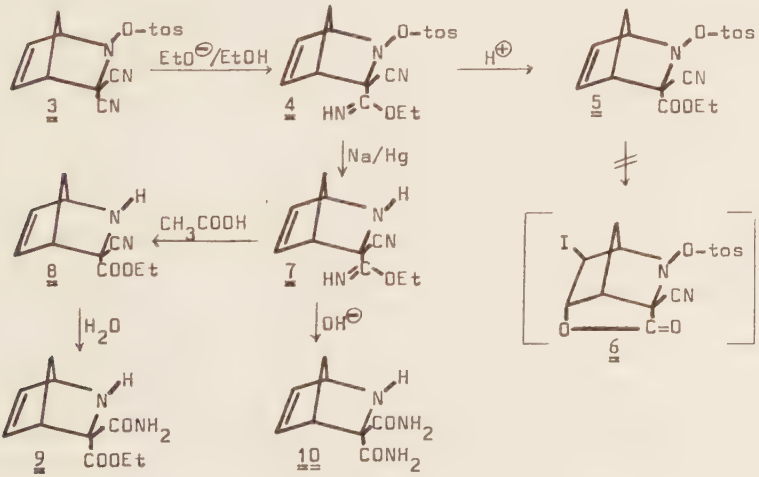


seul isomère dont la stéréochimie a pu être déterminée par des méthodes spectrométriques.

Nous décrirons dans cet article quelques aspects de la réactivité du système aza-2 norbornène-5 2. Certaines de ces réactions ont été effectuées dans le but de confirmer, par voie chimique, la structure proposée précédemment. Des coupures réductives ont été entreprises afin d'accéder à des dérivés d'aza-2 norbornène autrement substitués sur l'azote cyclique, susceptibles de fournir des indications sur l'inversion de cet azote pyramidal. Par ailleurs, les travaux de Gassman et de ses collaborateurs (2,3,4) relatifs à la transposition d'ions nitrénium et menés presque simultanément à nos propres recherches, nous ont amenés à examiner de façon approfondie, des transpositions analogues sur les structures 2 (voir publication préliminaire 5). Enfin il nous a aussi paru intéressant d'examiner la transposition d'aza-2 norbornanes, ce qui nous a évidemment conduit à saturer la double liaison des aza-2 norbornènes 2.

I. REACTIONS D'HYDROLYSE

Nous rappelons tout d'abord l'hydrolyse du dinitrile 3, dont l'attaque nucléophile conduit, par l'intermédiaire d'un iminoéther 4, à un cyanester 5 (-COOEt en position endo). La facilité d'attaque du nitrile endo a été attribuée à une position préférentielle du substituant tosyloxy en exo (1). Nous pensions par ce biais arriver à l'iodolactone 6 qui aurait fourni la preuve chimique de la position endo du substituant -COOEt. Malheureusement, les traitements basiques subséquents effectués sur le cyanester 5, n'ont conduit qu'à des huiles complexes non purifiables et résultant vraisemblablement d'une attaque nucléophile du groupement tosyle avec formation d'hydroxylamines bicycliques 2 (R_3=H) peu stables. Cette hypothèse est confirmée par des essais d'hydrolyse sur des structures 2 à reste acyloxy (R_3= -CO-C_6H_5 ou -CO-$C_6$6$_4$-NO_2p.): on isole effectivement l'acide benzoïque correspondant, mais l'hydroxylamine bicyclique n'a jamais pu être isolée.



Ces réactions d'hydrolyse n'ont finalement permis que de mettre en évidence la réaction préférentielle du substituant nitrile en endo.

II. COUPURES REDUCTIVES

La coupure réductive de dérivés >N-X conduisant à l'amine >N-H, a été réalisée au moyen de différents réactifs, suivant le substituant -X et les structures soumises à la coupure. On a ainsi proposé l'hydrogène naissant (sodium dans l'alcool), les amalgammes de sodium ou d'aluminium dans différents milieux, le zinc en milieu acide acétique (6,7,8,9).

Compte tenu de la sensibilité à la température et au milieu acide des systèmes bicycliques 2, nous avons opté pour l'emploi d'amalgamme de sodium 3% dans un milieu dioxanne/alcool, à la température de 0°C. Dans ces conditions, par traitement du dinitrile 3, on obtient l'imino éther détosylé 7, unique produit réactionnel observé. La détosylation s'accompagne donc de l'alcoolyse de l'un des groupements nitrile. En arrêtant la réduction avant la fin de réaction, on a pu montrer la présence du dérivé détosylé 7 et de l'iminoéther non réduit 4. On constate par ailleurs que la réaction d'hydrolyse 3 ⟶ 4 est plus rapide que la détosylation 3 ⟶ 7. Ceci implique que la détosylation du dérivé 3, réaction plus lente, a lieu après hydrolyse préalable du nitrile en position endo. Par conséquent le substituant iminoéther dans le dérivé 7 occupe la position endo.

Par ailleurs, l'examen des spectres de R.M.N. (tableau V) montre la conservation du système aza-2 norbornène-5: présence des trois groupes de signaux attendus (protons tête de pont H_1 et H_4, protons vinyliques H_5 et H_6, protons géminés du pont méthylène H_{7a} et H_{7s}). On constate également qu'il n'y a pas de modification du spectre en fonction de la température, au moins dans le domaine accessible à l'expérimentation (-60 à +50°C). Comme cela a déjà été mentionné pour les aza-2 norbornènes 2 (1), la R.M.N. ne permet pas de tirer de conclusion sur la vitesse de l'inversion pyramidale de l'azote dans ces dérivés bicycliques.

On peut signaler ici que l'iminoéther 7, stable à l'état solide, subit, en solution à partir de 70°C, une coupure rétrodiénique notable. Les essais de méthylation par les voies

classiques (iodure de méthyle, sulfate diméthylique, diazométhane) n'ont pas permis d'isoler le dérivé alcoylé.

La conservation d'un substituant nitrile dans la réaction de coupure réductive du dinitrile 3 aurait dû permettre une détermination chimique de la position endo du substituant iminoéther de 7, et par conséquent du reste alcoxycarbonyl de 5. Mais nous n'avons pas obtenu d'iodolactone à partir du dérivé détosylé 7. D'autre part, le traitement basique de ce dernier conduit à un diamide 10. On constate donc, après disparition du substituant tosyloxy, une hydrolyse très facile du substituant nitrile exo, confirmation indirecte de l'argumentation précédemment avancée (1) pour expliquer l'attaque préférentielle du nitrile endo dans l'adduit 3.

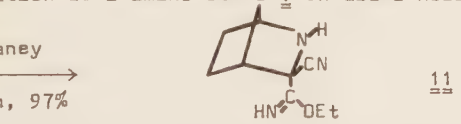
De même, le cyanester détosylé 8, obtenu par traitement à l'acide acétique de l'imminoéther 7, subit très facilement l'hydrolyse du nitrile en position exo, ce qui conduit à l'amide-ester 9.

III. PREPARATION D'AZA-2 NORBORNANES

En vue de pouvoir comparer la transposition des aza-2 norbornènes (voir plus loin) et de leurs analogues saturés, nous avons préparé les dérivés hydrogénés et bromés de certains adduits 2, en se référant à des modes opératoires décrits dans la littérature (10,11,12).

a) HYDROGENATION

L'hydrogénation de l'imino-éther 7 en aza-2 norbornane 11,



11

réalisée à température ambiante et sous pression atmosphérique, s'effectue sans difficulté et avec un rendement excellent.

Pour l'hydrogénation spécifique de la double liaison des dérivés tosyloxy ou acyloxy $\underline{2}$, la présence d'un groupement

$>N-OR_3$, lui-même facilement réductible, impose un choix judicieux du catalyseur utilisé. Comme dans le cas précédent, nous hydrogénons à température ambiante et à pression atmosphérique. Les catalyseurs utilisés et les durées de réaction, variables suivant la substitution, figurent au tableau I.

TABLEAU I

Hydrogération en aza-2 norbornane $\underline{12}$

Produit	R_1	R_2	R_3 (a)	Catalyseur	Durée de réaction	Rdt (b)
$\underline{12}$a	-CN	-CN	tos	Pt O_2	48h.	25
				Pd/charbon	30mn	72
$\underline{12}$b	-CN	-CN	Bz	Pt O_2	36h.	20
				Pd/charbon	30mn	75
$\underline{12}$c	-CN	-COOEt	tos	Ni Raney	1h10mn	54
$\underline{12}$d	-CN	-COOEt	mes	Ni Raney	1h.	52
$\underline{12}$e	-CN	-COOMe	tos	Ni Raney	1h50mn	75
$\underline{12}$f	-CN	-COOMe	mes	Ni Raney	1h30mn	59

(a) tos= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p., mes= $-SO_2-CH_3$, Bz= $-CO-C_6H_5$

(b) en % molaire par rapport à l'adduit $\underline{2}$ engagé.

On notera que les rendements en dérivés saturés $\underline{\underline{12}}$ sont relativement faibles pour une hydrogénation. La coupure réductive du groupement $N\text{-}OR_3$ ne peut vraisemblablement être totalement évitée. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le palladium sur charbon actif; mais le nickel Raney, qui n'est pas utilisable pour l'hydrogénation en dérivés $\underline{\underline{12}}$a et $\underline{\underline{12}}$b, conduit à des résultats corrects pour les autres adduits $\underline{\underline{2}}$.

Nous admettons, bien entendu, que la structure aza-2 bicyclique n'a pas varié pendant l'hydrogénation, ce qui définit la position 3-exo du substituant R_1 et la position 3-endo du substituant R_2. Comme pour les aza-2 norbornènes $\underline{\underline{2}}$ et le dérivé détosylé $\underline{\underline{7}}$, le spectre de R.M.N. ne permet aucune conclusion sur l'inversion de l'azote et la position du substituant $-O-R_3$. Nous admettons pour les dérivés $\underline{\underline{12}}$ une position exo préférentielle du reste $-O-R_3$ par comparaison à leurs analogues non saturés.

Les données caractéristiques I.R. et R.M.N. des dérivés $\underline{\underline{12}}$ sont consignées dans le tableau VI.

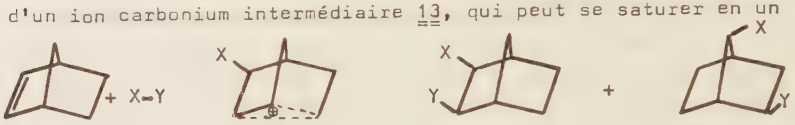
En spectrométrie de R.M.N., les signaux des protons H_{5n}, H_{5x}, H_{6n}, H_{6x}, H_{7a} et H_{7b} sont confondus dans un massif large entre 2,30 et 1,10ppm. Seuls les signaux des protons H_1 et H_4 sont séparés et apparaissent sous forme de multiplets complexes.

Les norbornanes $\underline{\underline{12}}$, sont des solides incolores. Du fait de la saturation, on ne constate plus de coupure rétrodiénique sur ces produits.

b) DERIVES BROMES

En solution dioxanne-CCl_4, l'action du brome sur les aza-2 norbornènes $\underline{\underline{2}}$ conduit à des dérivés dibromés dont la composition répond à celle d'un produit d'addition, et qui sont facilement isolables et purifiables. Dans tous les cas, il ne se forme qu'un seul dérivé dibromé, alors que la bromuration du norbornène (11,12) conduit à différents produits réactionnels d'addition ou de substitution.

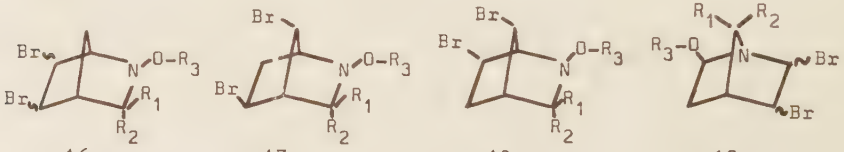
Par ailleurs, l'addition électrophile au norbornène est expliquée par un processus en deux étapes (13,14,15) avec formation d'un ion carbonium intermédiaire 13, qui peut se saturer en un



13 14 15

dérivé cis 14 ou en un dérivé d'addition transposé 15.

Dans ces conditions, on peut envisager que l'addition du brome au système aza-2 norbornène 2 conduise à des squelettes dibromés 16, 17 ou 18. En tenant compte de la possibilité d'isomérisation en dérivé aza-1 norbornène (voir plus loin), un squelette supplémentaire 19 peut aussi entrer en ligne de compte.



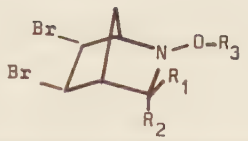
16 17 18 19

La structure 16 (dans laquelle il faut encore déterminer la position exo ou endo des bromes) résulte d'une addition sans transposition. Les structures 17, 18 et 19 résultent d'une addition avec transposition simultanée ou préalable.

Les spectres de R.M.N. des dérivés dibromés (tableau III) permettent un choix sans ambiguité entre ces différentes possibilités. On constate dans la plupart des spectres, la présence d'un système AB vers 4,9ppm, le déplacement chimique de ces deux protons correspondant à celui des deux groupements C<u>H</u>Br présents.

La constante de couplage observée (7Hz environ) indique une position vicinale de ces deux protons et exclut par conséquent des structures transposées du type 17 ou 18. Dans certains cas, les déplacements chimiques de ces deux protons sont très voisins et leur constante de couplage n'est alors plus observable.

TABLEAU II: Dérivés bromés 20



Produit	20a	20b	20c	20d	20e	20f	20g	20h	20i
R_1	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN
R_2	-CN	-CN	-CN	-COOEt	-COOEt	-COOEt	-COOMe	-COOMe	$-CONH_2$
R_3 (a)	tos	pNBz	Bz	tos	mes	pNBz	tos	mes	tos
I.R.									
C≡N	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
C=O	-	1751	1760	1767	1772	1753	1744	1757	1707
Divers (SO_2	1388, 1202,1184	-	-	1370, 1188,1174	1382, 1190,1180	-	1384, 1194,1179	1367, 1192,1179	1390,1380 1195,1180
Divers (NO_2;NH_2	-	1532	-	-	-	1530	-	-	3418
R.M.N.									
Solvant	$CDCl_3$	DMSO	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$
H_1	4,02	4,50	4,25	3,71	4,25	4,26	3,74	4,25	3,53
H_4	3,28	3,96	3,42	3,02	3,19	3,26	3,01	3,23	3,13
H_5	4,75 d	5,26 2xd	4,84 m	4,97 2xd	4,98 2xd	5,08 2xd	4,94 d	4,99 2xd	5,00 d
H_6	4,75 d	4,93 2xd	4,84 m	4,74 2xm	4,80 2xd	4,88 2xd	4,73 d	4,81 2xd	5,00 d
H_{7a}	2,17 2xm	2,28 2xm	2,40 2xm	2,30 m	2,17 2xqu	2,51 m	2,29 m	2,17 2xqu	1,89 2xm
H_{7b}	2,64 2xm	2,58 2xm	2,75 2xm	2,30 m	2,53 2xt	2,51 m	2,29 m	2,53 2xt	2,20 2xm
R_2 ($-CH_2-$	-	-	-	4,19 q	4,35 q	4,38 q	-	-	-
R_2 ($-CH_3$	-	-	-	1,30 t	1,37 t	1,35 t	3,71 s	3,91 s	8,21 et 7,20
R_2 ($-NH_2$									
R_3 (H arom.	7,70q (c)	8,36s (d)	8,15 à 7,25	7,64 q	-	8,64 q	7,62 q	-	-
R_3 ($-CH_3$	2,54 s	-	-	2,49 s	3,23 s	-	2,49 s	3,23 s	
J_{7a-7b}	13,4	14	12,5	-	12,5	-	-	12	12,8
J_{5-6}	-	6,9	-	7	7	6,9	7	6,8	-
$J_{5-7a} \sim J_{6-7a}$	2	1,8	-	1,5	2	1,7	-	2	1,5
$J_{1-7a} \sim J_{4-7a}$	-	-	-	-	1,6	-	-	1,7	-
$J_{1-7b} \sim J_{4-7b}$	-	-	-	-	1,5	-	-	1,8	-

(a) tos= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p., mes= $-SO_2-CH_3$, pNBz= $-CO-C_6H_4-NO_2$p., Bz= $-CO-C_6H_5$.

(b) Bande absente.

(c) Centre du quartet A_2B_2.

(d) Singulet provenant en réalité d'un spectre A_2B_2 avec $\Delta\nu/J$ très faible.

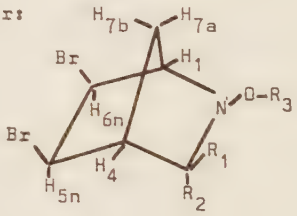
Un deuxième système AB apparaît vers 2,3ppm. On peut l'attribuer soit au pontage méthylénique (protons H_{7a}, H_{7b}) d'une structure 16 soit au groupement CH_2 en position 3 dans le cycle transposé 19. Mais les couplages supplémentaires de l'ordre de 2Hz observés sur ce système AB ne peuvent concorder qu'avec un squelette 16; en effet, on constate l'absence d'un couplage J_{3n-2n} d'environ 6 à 7Hz attendu pour une structure 19.

Enfin on trouve deux massifs dont les déplacements chimiques correspondent à ceux attendus pour les protons tête de pont H_1 et H_4 d'un système norbornane 16.

Il apparaît donc clairement que le squelette du dérivé dibromé est celui d'un dérivé non transposé 16, dans lequel il faut déterminer la position cis-endo, cis-exo ou trans-endo/exo des deux atomes de brome.

La position de ces deux substituants se déduit le plus aisément des spectres de RMN des produits mésylés 20e (R_1= -CN, R_2= -COOEt, R_3= $-SO_2-CH_3$) et 20h (R_1= -CN, R_2= -COOMe, R_3= $-SO_2-CH_3$).

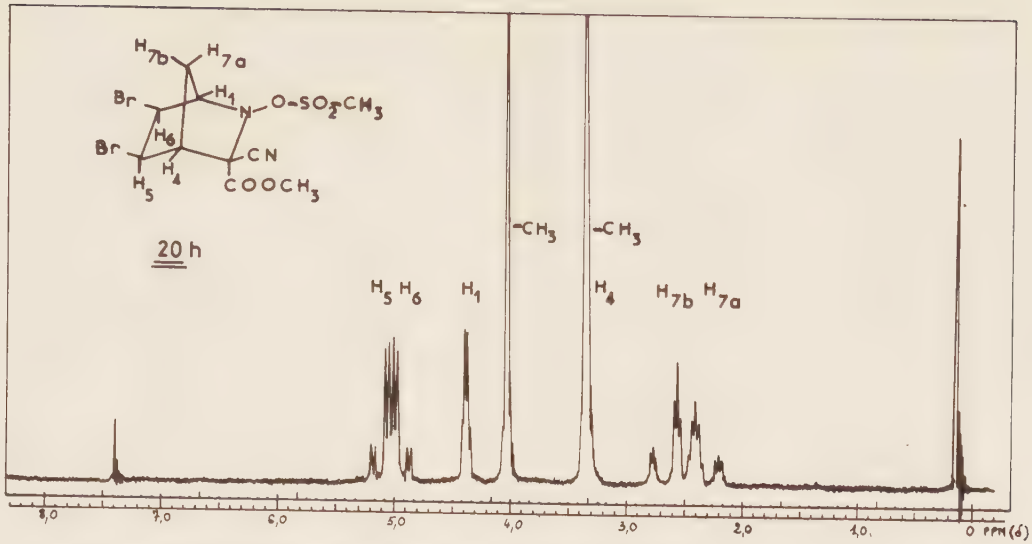
On note en particulier:



20

a) une constante de couplage H_5-H_6 de l'ordre de 7Hz, ce qui n'est compatible qu'avec une position exo-exo ou endo-endo des deux atomes de brome. Un couplage H_{5n}-H_{6x} ne serait que de l'ordre de 3Hz (16,17,18).

b) un couplage à longue distance de 2Hz environ (confirmé par double résonance) entre les protons H_5, H_6 et le proton H_{7a}. Ceci n'est compatible qu'avec une position endo des protons H_5 et H_6 (17,18,19,20) et donc une position exo des deux atomes de brome.



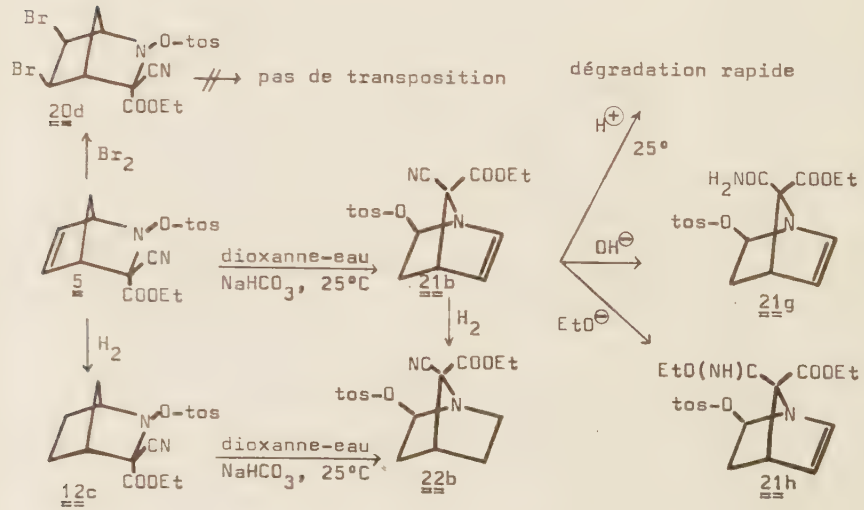
Spectre de R.M.N. enregistré sur appareil VARIAN A 60 A
δ en ppm, référence interne: TMS.
Solvant: $CDCl_3$.

c) des constantes de couplage entre H_5-H_4 et H_6-H_1 pratiquement nulles, ce qui confirme encore la position endo des protons H_5 et H_6.

Les autres données spectrométriques (tableau III) sont en parfait accord avec la structure 20 proposée; on remarque en particulier le déblindage général du proton H_{7b}. Pour l'I.R. l'absence totale de la vibration de valence $\nu C{\equiv}N$ est due à la présence d'hétéroatomes dans le voisinage du nitrile (21).

IV. TRANSPOSITION DES DERIVES SULFONYLOXY

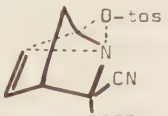
En étudiant les possibilités d'iodolactonisation du cyan-ester tosylé 6, nous avons constaté, dans certaines conditions opératoires, une transposition aza-2 ⟶ aza-1 norbornène. Compte tenu de l'intérêt que l'on porte actuellement aux ions nitrénium qui sont susceptibles d'intervenir dans ce type de transposition (22), nous avons essayé de définir les conditions et les limites de cette transposition pour le système aza-bicyclique 2 dont nous disposions.



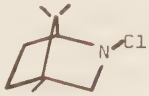
En solution dioxanne-eau tamponnée au bicarbonate de sodium (dioxanne/H_2O=10/1 saturé en $NaHCO_3$), on constate à 25°C, une lente évolution du cyanester 5, avec formation de l'aza-1 norbornène 21b, dont la structure sera justifiée dans la suite. Par spectrométrie de RMN, on peut suivre la disparition de l'adduit 5, et on mesure une constante de vitesse de transposition $k_{25°} = 4{,}6\ 10^{-7}\ sec^{-1}$ (temps de demi-réaction =18 jours). Il s'agit donc d'une réaction extrêmement lente et que l'on est tenté d'accélérer par les moyens classiques; mais l'isomère transposé 21b est lui-même très fragile à température supérieure à 25°C ou en milieu acide. Ceci explique l'utilisation d'un mélange tamponné au bicarbonate et la température de 25°C pour effectuer la transposition de 5. Des conditions opératoires différentes (milieu acide acétique, température plus élevée) conduisent à des mélanges complexes contenant des produits de dégradation non identifiés de 21b.

On constate que 21b est le seul isomère formé dans cette transposition. Même l'adjonction d'ions nucléophiles (chlorure ou iodure), ne permet pas la mise en évidence d'un autre produit réactionnel.

La stéréospécificité de ce réarrangement fait penser à un état de transition du type 23. Ce type de transition avait déjà été



23



24

préconisé par Gassman pour des réarrangements observés lors de solvolyses de dérivés azabicycliques chlorés sur l'atome d'azote et dont la structure 24 est un exemple typique (3,4).

Une transition du type 23 est en accord avec le squelette aza-1 norbornène formé. Dès lors, le substituant nitrile occupe la position anti et le groupement éthoxy carbonyl la position syn dans 21b.

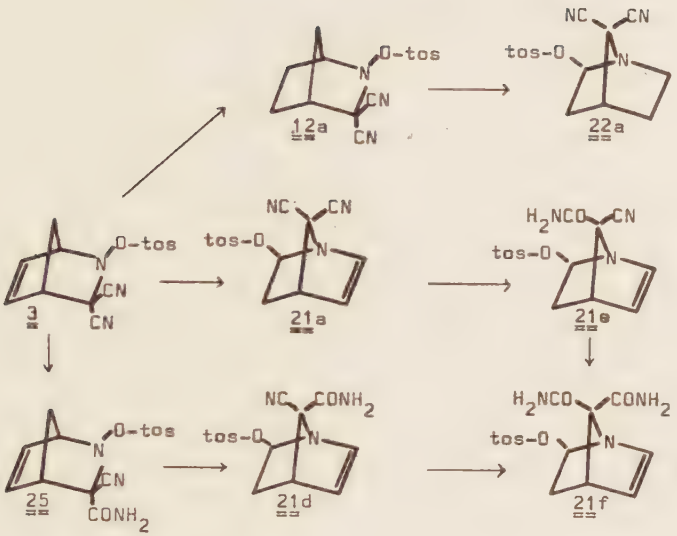
L'aza-1 norbornène 21b se dégradant en milieu acide, sa réactivité ne peut être étudiée qu'en milieu neutre ou basique, ainsi l'hydrogénation catalytique sur nickel conduit au dérivé saturé 22b et des traitements basiques à l'amide 21g et à l'imino-éther 21h.

Nous avons pu observer la même isomérisation sur l'adduit saturé 12c pour lequel nous mesurons, dans des conditions identiques à celles utilisées pour l'adduit 5, une constante de vitesse $k_{25°} = 3,3\ 10^{-7}\ sec^{-1}$ (temps de demi-réaction = 25 jours). L'aza-1 norbornane 22b seul isomère observable est identique à l'échantillon obtenu par hydrogénation catalytique du produit transposé 21b.

On constate que la vitesse du réarrangement du dérivé saturé 12c est plus faible que celle du dérivé non saturé 5. On peut également signaler que l'adduit saturé 22b est moins sensible au milieu acide et à la température que son analogue non saturé, ce qui permet d'effectuer la réaction de transposition de 12c à température plus élevée (75°C).

Cette transposition semble tout à fait générale aux systèmes aza-2 norbornène-5 ou aza-2 norbornane porteurs d'un groupement sulfonyloxy sur l'atome d'azote cyclique. Ainsi l'adduit dinitrile 3 conduit au dérivé transposé 21a dont le nitrile anti est facilement hydrolysable en amide 21e. La stérie de cet amide est confirmée par l'isolement de l'isomère syn 21d synthétisé par transposition du cyan-amide 25. De même, le dinitrile hydrogéné 12a fournit commodément, et même en milieu acide, l'hétérocyle saturé 22a.

Par contre, aucune transposition n'a pu être observée avec les dérivés dibromés 20, quelles que soient les conditions opératoires essayées; ainsi le traitement de 20d par l'alcool à reflux pendant plusieurs jours ou par une solution de dioxanne/eau saturée en $NaHCO_3$ à 60°C, n'entraîne aucune modification de structure.



La structure 26 proposée pour les adduits transposés est en parfait accord avec le spectre de R.M.N. attendu pour ce squelette (tableau III). Sur un appareil à 100Mhz, les signaux correspondant aux six protons de l'hétérocyle sont parfaitement séparés et le découplage permet d'attribuer avec certitude les déplacements chimiques: ainsi le proton H_6 à environ 6,3ppm apparaît sous forme d'un doublet (J_{6-5}); dans la même région, vers 6,4ppm, on observe le double doublet de H_5 (J_{5-6} et J_{5-4}). Le signal attribué à H_4 est un triplet ($J_{4-5} \approx J_{4-3x}$, J_{4-3n} faible ou nul). Les protons H_{3n} et H_{3x} forment un spectre AB, dont la partie H_{3n} apparait sous forme d'un double doublet (J_{3n-3x}, J_{3n-2n}, J_{3n-4} faible ou nul) alors que la partie H_{3x} apparait sous forme d'un double triplet (J_{3x-3n}, J_{3x-2n}, J_{3x-4}).

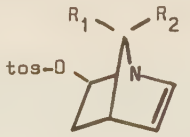


TABLEAU III: Dérivés transposés sulfonyloxy 21

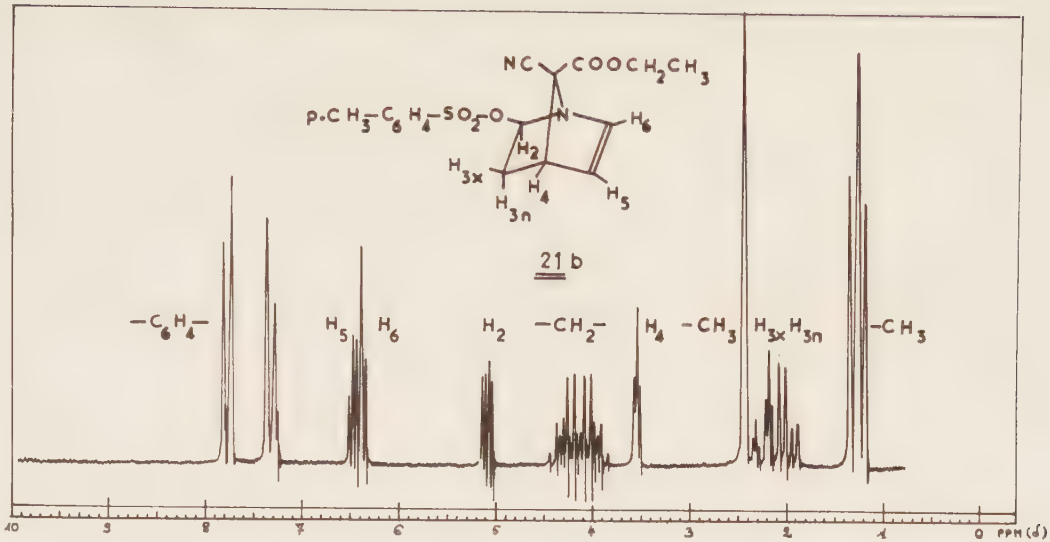
Produit	21a	21b	21c	21d	21e	21f	21g	21h
R_1	-CN	-CN	-CN	-CN	$-CONH_2$	$-CONH_2$	$-CONH_2$	-C(NH)OEt
R_2	-CN	-COOEt	-COOMe	$-CONH_2$	-CN	$-CONH_2$	-COOEt	-COOEt
I.R.								
C≡N	2248tf	2240tf	2250tf	2250tf	2250tf	-	-	-
C=O (COOR	-	1743	1753	-	-	-	1742	1740
C=O ($CONH_2$	-	-	-	1715,1690	1724	1687,1664	1695,1666	-
NH; NH_2	-	-	-	3460,3350, 3290,3230	3480,3370	3520,3380, 3200	3485,3320	3345,2980
C=N; C=C	1576f	1570f	1577f	1600f	1590f	1593f	1578f	1575f
SO_2	1375,1362; 1187,1178 1164	1375;1190, 1175,1164	1368,1352; 1196,1176, 1161	1370,1348, 1340;1190, 1180,73,63	1354;1188, 1170,1154	1338;1196, 1174;1152	1364;1187 1170,1163	1360;1186 1175,1158
R.M.N.								
Solvant	$CDCl_3$	$CDCL_3$	$CDCl_3$	DMSO	DMSO	DMSO	$CDCl_3$	$CDCl_3$
H_{2n}	5,36 t	5,08 q	5,19 q	5,12 t	5,23 q	5,04 q	5,15 q	5,16 q
H_{3n}	2,29 m	1,94 2xd	2,00 2xd	1,97 m	2,12 2xm	1,82 2xm	2,03 m	1,98 2xd
H_{3x}	2,29 m	2,27 2xt	2,31 2xt	1,97 m	2,12 2xm	1,82 2xm	2,03 m	2,35 2xt
H_4	3,67 m	3,50 t	3,58 t	3,57 m	3,57 m	3,41 m	3,59 t	3,50 t
H_5	6,48 m	6,48 q	6,45 m	6,61 m	6,38 m	6,32 d	6,39 q	6,27 m
H_6	6,48 m	6,37 d	6,45 m	6,61 m	6,38 m	6,32 d	6,22 d	6,27 m
tos (H arom.	7,69q (a)	7,57 q	7,61 q	7,67 q	7,74 q	7,65 q	7,62 q	7,68 q
tos ($-CH_3$	2,50 s	2,45 s	2,48 s	2,45 s	2,46 s	2,44 s	2,47 s	2,50 s
COOR ($-CH_2-$	-	4,17m (b)	-	-	-	-	4,15m (c)	4,15m (d) 4,15 q
C(NH)OR ($-CH_3$	-	1,32 t	3,67 s	-	-	-	1,25 t	1,23 t 1,21 t
=NH, $-NH_2$	-	-	-	7,91,7,39	7,76,7,08	7,39,6,81 7,20	6,58,6,22	6,50
J_{3n-3x}	-	13	13	-	-	-	~13	13,2
J_{2n-3n}	~5	6,8	6,2	~5	5,7	5,5	6,7	6,8
J_{2n-3x}	~5	3,5	3,5	~5	4	4	3	~3,2
J_{5-6}	-	3,7	-	-	-	-	3,8	-
J_{4-5}	-	2,8	~2,8	-	-	-	2,6	~3
J_{4-3x}	-	2,9	3	-	-	-	~2,9	~3,2

(a) Centre du quartet A_2B_2.

(b) Spectre AB: $\Delta\nu$ = 14,5Hz, J=10,5.

(c) Spectre AB: $\Delta\nu$ = 13Hz ; J=10,5.

(d) Spectre AB: $\Delta\nu$ = 15Hz ; J=10,2.

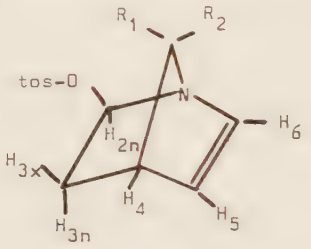


Spectre de R.M.N. enregistré sur appareil VARIAN H A 100

δ en ppm, référence interne: TMS.

Solvant: $CDCl_3$.

Enfin sur le quadruplet du proton H_2, on mesure un couplage de 6,8Hz avec le proton H_{3n} et un couplage de 3,5Hz avec le proton H_{3x}, ce qui ne laisse aucun doute sur la position endo de ce proton et donc la position exo du groupement tosyloxy.



26

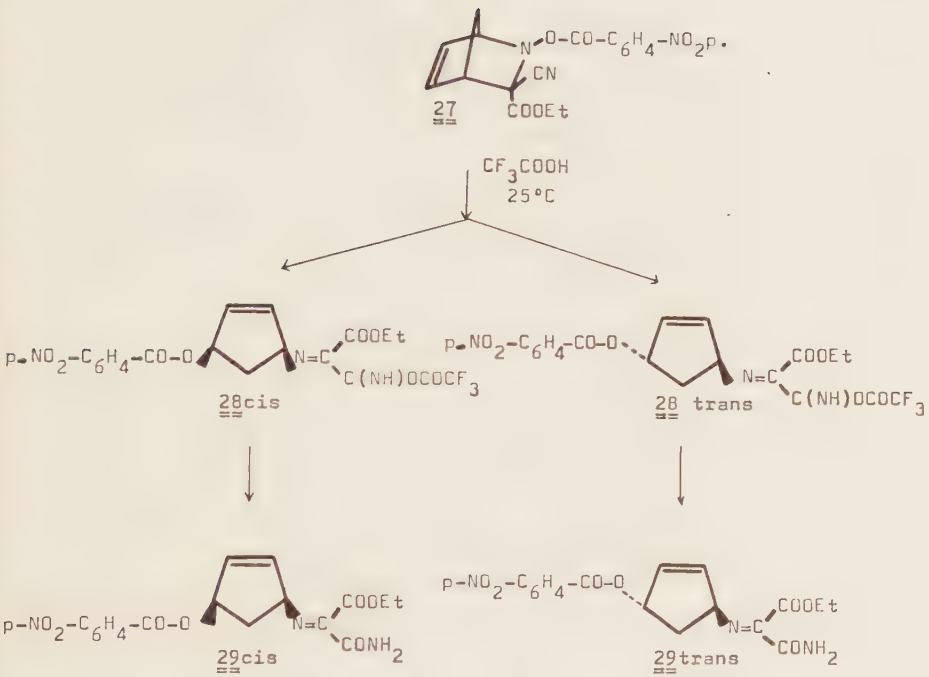
V. TRANSPOSITION DES DERIVES ACYLOXY

Dans les conditions de transposition des dérivés sulfonyloxy 2 (R_3= $-SO_2-R$), les adduits acyloxy 2 (R_3= -CO-Ar) sont parfaitement stables. Ceci nous a incité à utiliser un milieu acide pour accélérer la vitesse du réarrangement.

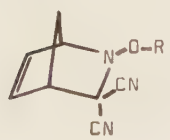
On constate ainsi que l'adduit 27 évolue rapidement (1 heure à 25°C) en milieu d'acide trifluoracétique: à sa place apparaissent quatre dérivés nouveaux, dont deux, fortement majoritaires, ont pu être isolés par chromatographie sur couche mince préparative, et analysés. Ces deux dérivés sont des isomères cis et trans d'un cylopentène substitué 28 (cis/trans$\sim$65/35). Leur structure a pu être déterminée sans ambiguité par spectrométrie de R.M.N. Les deux autres produits de transposition n'ont pu être isolés en quantités suffisamment importantes pour qu'on puisse leur attribuer une structure certaine.

En milieu non anhydre, les produits primaires de réaction 28 évoluent en amides-esters 29 cis et trans.

Cette deuxième réaction s'engage d'ailleurs souvent au cours des opérations de séparation du mélange transposé, si des précautions particulières ne sont pas prises.

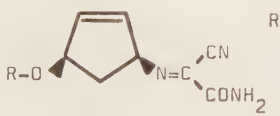


Ce réarrangement a pu être répété sur les adduits 30a (R= -CO-C_6H_4-NO_2p.) et 30b (R= -CO-C_6H_5), ce qui nous a permis d'isoler des amides-nitriles cyclopenténiques 31 de configuration cis et trans. On peut toutefois signaler que la réaction de réarrangement est plus lente (5 jours à 40°C).



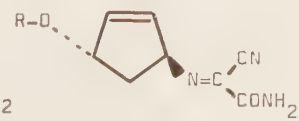
30a (R= pNBz)

30b (R= Bz)



31a cis (R= pNBz)

31b cis (R= Bz)



31a trans (R= pNBz)

31b trans (R= Bz)

Dans ces conditions, des réactions secondaires sur le produit initial (réaction rétrodiénique mentionnée précédemment (1)) ou sur les produits transposés (hydrolyses) prennent une grande importance. Les deux isomères 31 ne sont que difficilement séparés et avec des rendements faibles.

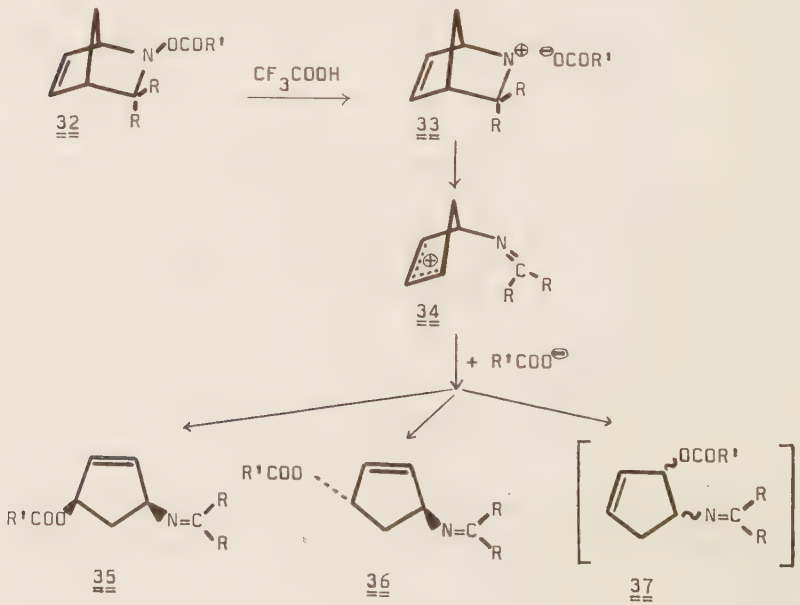
L'isomérisation en milieu acide des dérivés acyloxy 2 (R_3= -CO-Ar) conduit donc à un résultat tout à fait différent de celui des dérivés sulfonyloxy:

a) La réaction n'est plus stéréospécifique; il y a formation de quatre isomères.

b) La nature bicyclique du dérivé de départ a disparu à la suite de la rupture d'une liaison C_3-C_4.

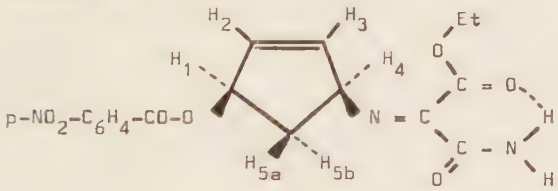
c) Accessoirement, l'acide trifluoracétique provoque l'hydrolyse de l'un des substituants nitrile présents.

Nous pensons donc qu'on ne peut plus invoquer une réaction concertée comme dans le cas des dérivés sulfonyloxy. On peut



admettre, dans une première étape, la rupture de la liaison N-O, avec formation d'un ion nitrénium 33. La formation de cet ion nitrénium et la présence supplémentaire de deux substituants électroattracteurs R sur le carbone 3 du cycle 32 provoquent la rupture de la liaison C_3-C_4. Le carbocation 34 ainsi formé, réadditionne l'anion carboxylique en position cis ou trans sur le carbone C_1 du cycle penténique. Dans ces conditions, il est possible que les deux isomères observés en très faibles proportions dans l'isomérisation de 27, possèdent des structures cyclopenténiques isomères 37 cis et 37 trans.

La structure des dérivés cyclopenténiques 28, 29 et 31 a été déterminée par l'examen détaillé des spectres de R.M.N. Nous ne discuterons ici que le spectre de l'isomère 29 cis. Les données concernant les autres produits isolés sont rassemblées dans le tableau IV.



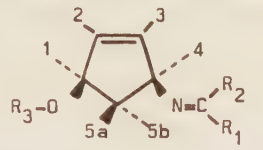
38

Parmi les 6 protons du cycle penténique, on distingue facilement:

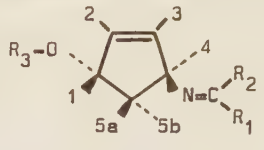
- les deux protons vinyliques H_2 et H_3 à 6,20 et 5,88ppm;
- les deux protons H_{5a} et H_{5b} qui forment un système AB à 2,60 et 1,90ppm;
- les protons H_1 et H_4 qui forment deux larges massifs isolés l'un à 4,86ppm et l'autre à 3,42ppm.

En nous basant sur les déplacements chimiques observés sur des dérivés cyclopenténiques à substituants acyloxy (23) et sur l'électronégativité respective des substituants sur les atomes de carbone C_1 et C_4, nous pensons que le proton H_1 doit être plus déblindé que le proton H_4. Nous attribuons donc le massif à 4,86 ppm au proton H_1.

TABLEAU IV: Dérivés transposés cyclopenténiques



cis



trans

Produit	28	29	31a	31b	28	29	31a	31b
R_1	$-C(NH)OCOCF_3$	$-CONH_2$	$-CONH_2$	$-CONH_2$	$-C(NH)OCOCF_3$	$-CONH_2$	$-CONH_2$	$-CONH_2$
R_2	-COOEt	-COOEt	-CN	-CN	-COOEt	-COOEt	-CN	-CN
R_3 (a)	-pNBz	pNBz	pNBz	Bz	pNBz	pNBz	pNBz	Bz
I.R.								
C≡N	-	-	(b)		-	-	(b)	
C=O (-COOR, -COAr, -$CONH_2$)	1755, 1742	1732	1764		1752	1736	1746	
C=O (-$COCF_3$)	1785	-	-		1785	-	-	
C=C, C=N	1610	1605	1607		1612	1607	1607	
CF_3	1270, 1253, 1213, 1156	-	-		1270,1252 1217, 1178-53	-	-	
NH, NH_2	3250	3530,3465	3530,3140		3240	3560,3230	3500,3100	
NO_2	1533	1528	1526		1534	1528	1527	
R.M.N.								
Solvant	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$(CD_3)_2CO$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$CDCl_3$	$(CD_3)_2CO$	$CDCl_3$
H_1	5,92 q	4,86 m	4,97 m	4,96 m	6,07 m	5,11 m	5,13 m	5,16 m
H_2	6,20 s	5,88 2xq	6,01 2xt	6,02 2xq	6,23 m	5,85 2xq	6,06 2xq	6,05 2xq
H_3	6,20 s	6,20 2xt	6,26 2xt	6,31 2xt	6,23 m	6,22 2xt	6,35 3xt	6,34 2xt
H_4	3,54 q	3,42 m	3,72 m	3,56 m	3,75 m	3,64 m	4,01 m	3,77 m
H_{5a}	2,26 2xt	1,90 2xt	1,81 2xq	1,96 2xt	2,30 2xq	2,03 2xq	2,13 2xq	2,15 2xq
H_{5b}	2,82 qu	2,60 qu	2,80 2xt	2,76 2xq	2,74 2xq	2,59 2xq	2,50 2xq	2,54 2xq
R_1: NH; NH_2	8,31 s	8,16s,2,11m	9,05s,4,21m	8,32s,2,68	8,26 s	8,25s,2,19m	9,03s,4,28m	8,32s,2,77m
R_2 (-CH_2-)	4,42 q	4,40q	-	-	4,44 q	4,40 q	-	-
R_2 (-CH_3)	1,36 t	1,36 t	-	-	1,38 t	1,35 t	-	-
R_3: H arom.	8,28q (c)	8,26 q	8,43 q	8,25à7,35m	8,28 q	8,27 q	8,43 q	8,30à7,40m
J_{2-3}	-	5,5	5,9	5,6	-	5,6	5,7	5,6
J_{2-1}	-	2	~ 1,5	2	-	2	2	~ 2
J_{3-4}	-	2,1	~ 1,9	~ 1,9	-	2	~1,8	~ 1,8
J_{3-1}	-	1,9	~ 1,9	~ 1,9	-	1,8	~1,8	~ 1,8
J_{2-4}	-	1	~ 1,5	1	-	1,1	~1	~ 0,8
J_{1-4}	-	1	-	-	-	2	-	-
J_{1-5a}	5	4,2	6,5	4,2	8	8,2	8,2	8,5
J_{1-5b}	7,5	8,6	7,5	7,5	3	4,3	4,6	4,5
J_{4-5a}	4,5	3,2	5,5	4,2	5	3,4	4	4
J_{4-5b}	7,4	7,2	7,5	7,2	7	7	6,7	7,3
J_{5a-5b}	15	14,8	14	15,4	15	14,7	14,5	14,8

(a) pNBz = $-CO-C_6H_4-NO_2p$. Bz = $-CO-C_6H_5$.

(b) Bande absente.

(c) Centre du quartet A_2B_2.

Par l'observation des couplages contrôlés par des expériences de découplage, on peut interpréter correctement l'ensemble des multiplets de ce spectre complexe. On définit ainsi les couplages (en Hz) suivants dans le dérivé 38:

$J_{1-2} = 2$; $J_{1-3} = 1,9$; $J_{1-4} = 1$; $J_{1-5a} = 4,2$; $J_{1-5b} = 8,6$;
$J_{2-3} = 5,5$; $J_{2-4} = 1$; $J_{3-4} = 1,9$; $J_{4-5a} = 3,2$; $J_{4-5b} = 7,2$;
$J_{5a-5b} = 14,8$.

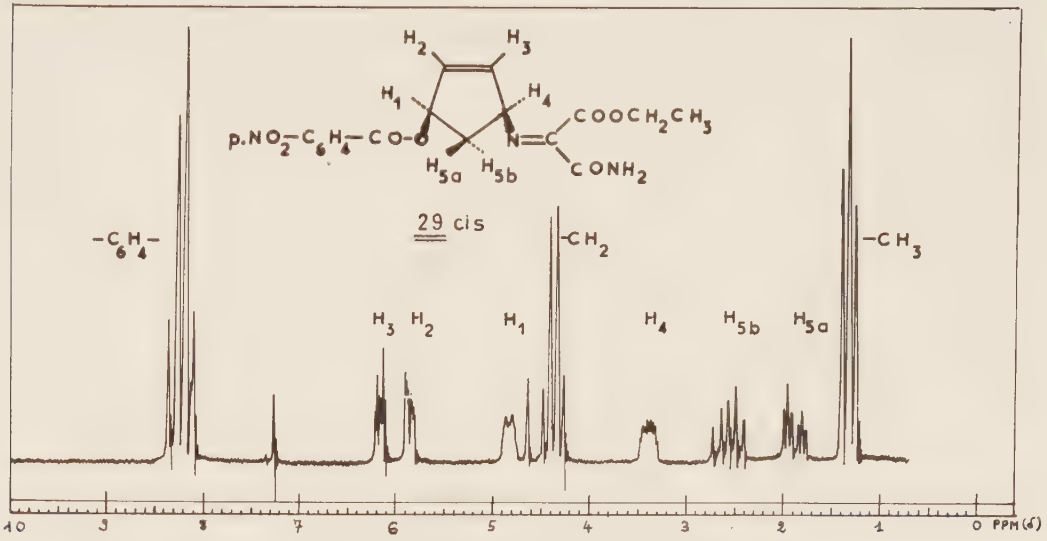
Ces nombreux couplages conduisent souvent à une allure complexe des absorptions: pour les protons H_1 et H_4 on observe des multiplets (18 respectivement 15 lignes théoriques). Les deux protons vinyliques apparaissent l'un sous forme d'un octuplet (H_2), l'autre sous forme d'un sextuplet (H_3). Les deux protons geminés se présentent sous forme d'un sextuplet (H_{5a}) et d'un quintuplet (H_{5b}).

La position cis des protons H_1 et H_4 est clairement définie par l'observation de deux constantes de couplages élevées avec le proton H_{5b} (J_{1-5b}, $J_{4-5b} \sim 7$ à 8Hz) et de deux constantes de couplage plus faibles avec le proton H_{5a} (J_{5a-1}, $J_{5a-4} \sim 3$ à 4Hz). Ceci permet évidemment aussi d'attribuer le déplacement chimique des protons H_{5a} et H_{5b}.

Inversement dans les dérivés trans (Tableau IV) la position des substituants sur les carbones C_1 et C_4 est démontrée par la présence d'un couplage fort et d'un couplage faible observés sur H_{5a} ($J_{5a-1} \sim 8$Hz; $J_{5a-4} \sim 4$Hz) et sur H_{5b} ($J_{5b-1} \sim 4$Hz; $J_{5b-4} \sim 7$Hz).

Par ailleurs, le groupement amidique présente deux signaux nettement distincts, dont celui à champ faible correspond au proton chelaté avec le substituant éthoxy carbonyle. Notons également que la position syn ou anti des groupements $-CONH_2$ et -COOEt par rapport au cycle penténique n'est pas définie.

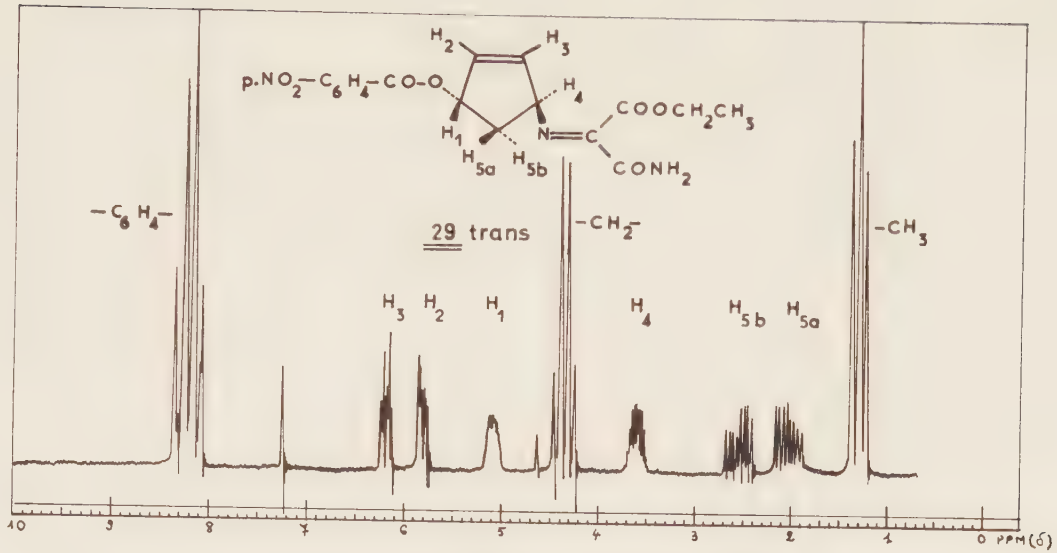
Signalons enfin le couplage longue distance entre les protons H_1 et H_4: $J_{1-4} \sim 1$Hz dans les dérivés cis; $J_{1-4} \sim 2$Hz dans les dérivés trans.



Spectre de R.M.N. enregistré sur appareil VARIAN H A 100

δ en ppm, référence interne: TMS.

Solvant: $CDCl_3$ + D_2O.



Spectre de R.M.N. enregistré sur appareil VARIAN H A 100
δ en ppm, référence interne: TMS.
Solvant: $CDCl_3$ + D_2O.

CONCLUSION

La réactivité du système aza-2 norbornène-5 2 peut en définitive se résumer de la manière suivante:

a) on peut d'abord mentionner la réactivité des groupements fonctionnels R et de la double liaison π . On remarque que le substituant R_2 en position endo est particulièrement réactif, ce qui peut s'expliquer par la position préférentielle exo du substituant $-O-R_3$. Mais, du fait de la fragilité de l'hétérocycle 2, les iodolactones, utilisées normalement en série norbornénique pour une détermination de structure, ne sont pas accessibles. De même, il n'a pas été possible d'isoler les hydroxylamines résultant de la rupture de la liaison $-O-R_3$. Enfin, la saturation de la double liaison π conduit, dans le cas de la bromuration, à une addition stéréospécifique cis-exo.

b) Par utilisation d'amalgamme de sodium, il est possible de rompre la liaison $>N-O-$ et d'accéder ainsi au squelette aza-2 norbornène non substitué sur l'azote. Cette base bicyclique est toutefois peu réactive comme en témoignent les essais négatifs de N-alcoylation et même de N-sulfonylation. On peut signaler aussi que ce système aza-2 bicyclique se prête mal à une étude de l'inversion pyramidale de l'azote.

c) Nous avons mis en évidence deux types d'isomérisation sur ce squelette:
   - une transposition vraisemblablement concertée, observée sur les dérivés sulfonyloxy; ce réarrangement conduit à un système aza-1 norbornène. Ceci montre, en particulier, la possibilité de migration d'une liaison σ d'un carbone sp_2. Dans ce cas particulier, cette migration est même plus rapide que celle d'une liaison σ d'un carbone sp_3 observée sur le dérivé saturé correspondant.
   - une ouverture du dérivé bicyclique qui a lieu probablement par l'intermédiaire d'un ion nitrénium. Cette transposition n'est pas concertée et à notre connaissance elle n'a pas

encore été signalée jusqu'à présent. Elle est certainement favorisée par l'accumulation de substituants électroattracteurs sur ce système.

- - -

Nous tenons à remercier les Etablissements VARIAN à Zürich (Suisse) et particulièrement Monsieur le Docteur U.SCHEIDEGGER dont l'aide nous a été précieuse pour les mesures et l'interprétation des spectres de R.M.N. des produits transposés. Nous remercions également Monsieur G.KILLE pour d'utiles discussions.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. METHODES GENERALES

L'enregistrement des spectres I.R. a été réalisé au moyen d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 21 sur les produits solides dispersés dans une pastille de KBr et sur les substances liquides en film entre deux lames de NaCl. Les fréquences de vibration de valence sont données en cm^{-1} (tf= intensité de bande d'absorption très faible, f= faible, m= moyenne, F= forte).

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre VARIAN A 60 A, muni des accessoires pour la température variable. Les déplacments chimiques δ sont indiqués en ppm par rapport à une référence interne TMS (s= singulet, d= doublet, t= triplet, q= quadruplet, qu= quintuplet, m=multiplet ou massif), et les constantes de couplage en Hz.

Les opérations de découplage de spin ont été effectuées sur un appareil T 60 (dérivés bromés), et sur un appareil VARIAN H A 100 (produits transposés) munis d'un découpleur de spins.

Les données spectrales sont regroupées dans les tableaux II.,III. IV., V. et VI. La pureté de la plupart des produits a été vérifiée au moyen de la technique de la chromatographie sur couche mince (Gel de Silice $HF_{254 + 366}$ Merck , solvant d'élution: soit chloroforme- heptane - acétate d'éthyle (10-10-1) ou (1-1-1), soit benzène-acétate d'éthyle -acide acétique (90-5-5).

Les caractéristiques physiques: pF, solvant de recristallisation; les rendements et les analyses élémentaires figurent dans le tableau VIII.

2. COUPURE REDUCTIVE (tableau V)

- exo-cyano-3 endo-éthoxy carbimino-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] heptène-5 (7)

Dans un ballon à 4 cols muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un tube à chlorure de calcium, on introduit 20g de dinitrile 3 dissous dans 160cm^3 de dioxanne sec. A cette solution, on ajoute 200g d'alcool sec. On refroidit à température < 0°C. Sous forte agitation, on ajoute progressivement ($\frac{1}{2}$ heure) 350g d'amalgamme de sodium à 3%. On laisse réagir 8 heures puis on filtre le mélange hétérogène formé. Sur le filtrat dilué à l'eau, on effectue une extraction à l'éther en continu pendant 14heures. La phase éthérée est ensuite sèchée sur driérite, puis les solvants chassés sous pression réduite. Le résidu est traité par la ligroïne à chaud. On sépare une partie huileuse. Le produit détosylé 7 précipite dans la solution au refroidissement (6,5g).

- exo-cyano-3 endo-éthoxy carbonyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] heptène-5 (8)

On traite 1g de dérivé détosylé 7 par 5cm^3 d'acide acétique à 50% pendant 12heures à température ordinaire. Sur le mélange réactionnel on opère une extraction à l'éther. La phase éthérée est sèchée puis évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle, jaune pâle est sèchée au dessicateur sous vide contenant de l'acide sulfurique et de la soude. On obtient ainsi 0,85g d'huile non recristallisable dont les spectres I.R. et de R.M.N. sont en accord avec la structure 8 (tableau V.).

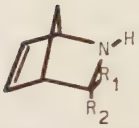
- endo-éthoxy carboxy-3 exo-carbamoyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] heptène-5 (9)

0,5g de produit 7 est traité par 5cm^3 d'acide acétique 50% pendant 24heures, à température ordinaire. Une évaporation lente de cette solution conduit, après 15jours, à 0,33g d'un solide incolore, purifiable par lavage à l'alcool et identifiable au dérivé 9.

- dicarbamoyl-3,3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] heptène-5 (10)

A une solution de 0,3g d'iminoéther 7 dissous dans 6cm^3 de

TABLEAU V: Aza-2 norbornène-5



Produit	7	8	9	10
R_1	-CN	-CN	$-CONH_2$	$-CONH_2$
R_2	-C(NH)OEt	-COOEt	-COOEt	$-CONH_2$
I.R.				
C≡N	2240m	2240m	-	-
C=O (COOEt)	-	1743	1750	
C=O ($CONH_2$)		-	1685-1657	1682-1655
Divers (C=N; C=C)	1666; 1563f	1568f	1618F	1600F
Divers (N-H)	3260	3335	3430,3330, 3125	3445,3400, 3280,3180
R.M.N.				
Solvant	$CDCl_3$	$CDCl_3$	DMSO	DMSO
H_1	4,14	4,23	5,00	3,95
H_4	3,58	3,62	4,32	3,61
H_5	6,52	6,56	6,82	6,34
H_6	6,52	6,56	6,42	6,04
H_{7a}	1,46	1,62	1,71	1,49
H_{7s}	1,46	1,62	1,71	1,29
$C\underline{H}_2-CH_3$	4,31q	4,32q	4,27q	-
$CH_2-C\underline{H}_3$	1,37t	1,37t	1,20t	-
NH; NH_2	8,40m; 2,13m	2,91m	3,36m; 8,63m	2,70m; 7,22m 7,65m, 7,49m
J	-	-	J_{5-6}: 5,6	J_{5-6}: 5,6; J_{7a-7s}: 8,5 J_{4-5}: 2,0; J_{1-6}: 2,8

méthanol, on ajoute à température ordinaire, 0,3g de soude dissous dans $2cm^3$ d'eau. On laisse reposer 2jours, on dilue à l'eau et extrait à l'éther en continu pendant 20heures. Après évaporation de l'éther, il reste un résidu blanc qu'on lave à l'acétone. On recueille ainsi 0,09g de diamide 10.

3. PRODUITS D'HYDROGENATION (tableau VI)

Les hydrogénations ont été effectuées à pression atmosphérique, sur un appareil analytique permettant de doser la quantité d'hydrogène absorbée (1 à 3 millimoles) (10).

- exo-cyano-3 endo-éthoxy carbimino-3 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane (11)

0,191g (0,001 mole) de produit détosylé 7 dissous dans $10cm^3$ de dioxanne sont réduits par hydrogénation catalytique sur nickel de Raney, à température ordinaire, sous pression atmosphérique. Après absorption d'un équivalent d'hydrogène (durée de réaction: 20mn), on filtre le mélange réactionnel. La solution dioxannique est évaporée et le résidu recristallisé dans la ligroïne moyenne (0,188g). Rendement 97%.

Solide incolore, F = 92°C (ligroïne moyenne).

Analyse: $C_{10}H_{15}N_3O$ Calc.% : C 62,17 H 7,77 N 21,76
Tr. : 62,16 7,85 21,63

I.R. (cm^{-1}): ν N-H à 3250F, ν C≡N à 2232, ν C=N à 1670cm^{-1}.

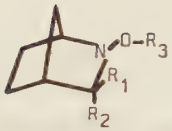
R.M.N. (δ en ppm dans $CDCl_3$): H_1 à 3,59, H_4 à 2,79, H_{5n}, H_{5x}, H_{6n}, H_{6x}, H_{7a} et H_{7b} de 2,25 à 1,00, =N-H à 8,24, >N-H à 2,23, O-CH_2-CH_3 à 4,26 (q) et 1,35 (t).

- Mode opératoire général de préparation des dérivés hydrogénés 12

0,001 mole d'adduit 2 dissous dans $10cm^3$ de dioxanne sec est réduite par l'hydrogène en présence de catalyseur sous 1 atmosphère d'hydrogène, à température ordinaire. Après réaction, le mélange réactionnel est filtré, évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'alcool.

Des données plus précises concernant le catalyseur, la durée de

TABLEAU VI: Produits d'hydrogénation 12



Produit	12a	12b	12c	12d	12e	12f
R_1	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN
R_2	-CN	-CN	-COOEt	-COOEt	-COOMe	-COOMe
R_3 (a)	tos	Bz	tos	mes	tos	mes
I.R.						
C≡N	2260tf	2250tf	2245tf	2250tf	(b)	2260tf
C=O	-	1750	1766	1770	1763-1742	1770
SO_2	1378;1192, 1183,1173	-	1366; 1192,1175	1365;1185 1177,1165	1367; 1192,1178	1365;1185 1173,1163
R.M.N.(c)						
H_1	3,83	4,14	3,61	4,15	3,66	4,23
H_4	3,05	3,21	2,73	2,96	2,76	2,96
R_2 ($-CH_2-$	-	-	4,17q	4,37q	-	-
R_2 ($-CH_3$	-	-	1,30t	1,37t	3,71s	3,88s
R_3 (H arom.	7,74q(d)	8,27à7,32	7,68q	-	7,70q	-
R_3 ($-CH_3$	2,54s	-	2,50s	3,26s	2,52s	3,28s

(a) tos= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p., mes= $-SO_2-CH_3$, Bz= $-CO-C_6H_5$.

(b) Bande absente.

(c) Solvant = $CDCl_3$.

(d) Centre du quartet A_2B_2.

réaction figurent dans le tableau I.
On prépare de cette manière les dérivés 12a, 12b, 12c, 12d 12e et 12f.

4. DERIVES BROMES (tableau II)

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 dicyano-3,3 exo-dibromo-5,6 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane (20a)

Dans un ballon, muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un tube à $CaCl_2$, on dissout 3,15g (0,010 mole) d'adduit 3 dans 15cm^3 de dioxanne. Après dissolution on ajoute encore 15cm^3 de tétrachlorure de carbone. Dans ce mélange, refroidi à 0°C, on coule goutte à goutte 2,4g de brome (0,015 mole). On laisse réagir 15 minutes à 0°C puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans l'alcool (4,46g).
On prépare de manière analogue les dérivés 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g et 20h, à partir des adduits 2 correspondants.

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 exo-cyano-3 endo-carbamoyl-3 exo-dibromo-5,6 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane (20i)

On dissout à 80°C 0,3g d'adduit 2 (R_1= -CN, R_2= $-CONH_2$, R_3= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p.) dans 30cm^3 de dioxanne. A cette solution refroidie à 40°C, on ajoute un excès de brome. Après évaporation, sous pression réduite, le résidu est lavé à l'alcool et identifié au dérivé bromé 20i.

5. PRODUITS TRANSPOSES

a) Transposition des aza-2 norbornène sulfonylés 2 (tableau III)

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 dicyano-7,7 aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21a)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on dissout 10g d'adduit 2 (R_1=R_2= -CN, R_3= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p.) dans 200cm^3 de dioxanne. On y ajoute une solution de 2g de bicarbonate de sodium dans 60cm^3 d'eau. Ce mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 15jours. On suit le degré d'avancement de la transposi-

tion par chromatographie sur couche mince (Gel de Silice G ou $HF_{254 + 366}$ Merck, solvant d'élution: benzène/acétate d'éthyle/acide acétique (90/5/5)). La réaction terminée, on dilue le mélange réactionnel à l'eau. Le produit transposé 21a se sépare sous forme d'huile qui cristallise lentement dans le milieu. Le produit est filtré, lavé à l'eau, séché puis purifié par dissolution dans l'alcool et précipitation par la ligroïne (5g).

La même méthode est utilisée pour les dérivés 21b, 21c et 21d avec quelques variantes pour la température et la durée de réaction (tableau VII).

TABLEAU VII

Conditions de transposition

Adduit tosylé 2		Poids de 2 engagé (eng)	Dioxanne en cm^3	Eau en cm^3	t° (°C)	Durée (jours)	N° du produit obtenu	Rdt
R_1	R_2							
-CN	-CN	10	200	60	40	11	21a	50
		10	200	60	20	60		48
-CN	-COOEt	10	240	70	40	6	21b	55
		10	240	70	20	30		75
-CN	-COOMe	10	240	70	40	6	21c	52
		10	240	70	20	30		73
-CN	$-CONH_2$	0,5	100	20	55	8	21d	42

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 cyano-7 (syn) carbamoyl-7 (anti) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21e)

On dissout 1g de dinitrile 21a dans $10cm^3$ de pyridine. On refroidit à 0°C puis on ajoute une solution de 0,2g de soude dans $5cm^3$ d'eau glacée. On laisse réagir 5mn puis on dilue le mélange réactionnel à l'eau. Il précipite l'amide 21e qu'on lave à l'eau puis à l'alcool.

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 dicarbamoyl-7,7 aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21f)

A 0,5g de produit 21d ou 21e dissous dans 10cm^3 d'acétone, on ajoute 3cm^3 d'eau oxygénée à 30 volumes et 5cm^3 d'eau contenant 0,2g de soude. On laisse réagir 12heures à température $< 20°C$. Le produit de réaction qui précipite dans le milieu est filtré, lavé à l'eau puis à l'acétone.
L'ester amide 21g se prépare de façon analogue à partir de l'ester-nitrile transposé 21b.

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2, éthoxy carbonyl-7 (syn), éthoxy carbimino-7 (anti) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21h)

On dissout 0,5g (0,00138 mole) d'adduit transposé 21b dans 10cm^3 d'alcool sec. On y ajoute 5cm^3 d'une solution alcoolique contenant 0,5g d'alcoolate de sodium. On agite pendant 3heures à 0°C, puis on dilue à l'eau et extrait à l'éther. La phase éthérée est évaporée à froid sous pression réduite. Le résidu huileux est lavé à la ligroïne, puis séché pendant 2jours au dessicateur sous vide. On obtient ainsi 0,45g d'une huile jaune pâle facilement identifiable au produit 21h par spectrométrie I.R. et de R.M.N.

b) Préparation des aza-1 norbornanes

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 dicyano-7,7 aza-1 bicyclo [2.2.1] heptane (22a)

A une solution de 0,315g (0,001 mole) d'adduit hydré 12a (R_1= R_2= -CN) dans 5cm^3 de dioxanne, on ajoute 1cm^3 d'acide chlorhydrique N. Ce mélange est chauffé à 55°C pendant 16heures. Par dilution à l'eau, le produit transposé 22a précipite dans le milieu. On filtre, lave à l'eau. Le produit séché est dissout dans l'alcool puis précipité par la ligroïne (0,126g).
Rendement: 40%.
Solide incolore, F.: 102°C (alcool/ligroïne).

Analyse: $C_{15}H_{15}N_3O_3S$	Calc.%:	C 56,78	H 4,73	N 13,24
	Tr. :	56,85	4,81	13,21

I.R. (cm^{-1}): ↘ C≡N: bande absente, ↘ SO_2 à 1357,1185,1177,1164.

R.M.N. (ppm): H_{2n} à 5,29 (q), H_4 à 3,16 (t), H_{3n}, H_{3x}, H_{5n}, H_{5x}, H_{6n}, H_{6x} de 3,60 à 1,20 (m), H tos. à 7,63 (q) et 2,47 (s).

$J_{2n-3n} = 5,8$, $J_{2n-3x} = 4,5$, $J_{4-3x} \sim J_{4-5x} \sim 4$.

- exo-p-toluène sulfonyloxy-2 cyano-7 (cis) éthoxy carbonyl-7 (trans) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptane (22b)

Méthode A

A 0,364g (0,001 mole) de produit hydrogéné 12c (R_1 = -CN, R_2= -COOEt) dissous dans 10cm^3 de dioxanne sont ajoutés 3cm^3 d'eau et 0,2g de bicarbonate de sodium. On laisse réagir 3heures à 75°C puis on dilue à l'eau. Il précipite un solide qu'on filtre et lave à l'eau. Après sèchage on recristallise dans un mélange alcool/ligroïne (0,218g). Rdt.:60%.

Méthode B

0,362g d'adduit transposé 21b (R_1= -CN, R_2= -COOEt) dissous dans 10cm^3 de dioxanne sec, sont réduits par hydrogénation à 20°C sous pression atmosphérique (1,5heures), en présence de nickel de Raney. Après réaction, la solution est filtrée, le filtrat évaporé sous pression réduite et le résidu recristallisé dans un mélange alcool/ligroïne (0,308g). Rdt.: 85%.

Solide incolore, F: 89°C (alcool/ligroïne)

Analyse: $C_{17}H_{20}N_2O_5S$ Calc.%: 56,04 H 5,49 N 7,69
%: 55,98 5,35 7,61

I.R.: ν C≡N à 2260tf, ν C=O à 1752, ν SO_2 à 1360,1185,1177,1160.

R.M.N.: H_{2n} à 5,17(q), H_4 à 3,16 (t), H_{3n}, H_{3x}, H_{5n}, H_{5x}, H_{6n} et H_{6x} de 3,70 à 1,0, H tos à 7,60 (q) et 2,47 (s), O-CH_2-CH_3 à 4,19 (m) $\Delta\nu$= 14,5Hz, J=11,5, O-CH_2-CH_3 à 1,28 (t).

$J_{2n-3n} = 6,8$, $J_{2n-3x} = 3,7$, $J_{4-3x} \sim J_{4-5x} \sim 3,8$.

- exo-O-méthanesulfonyloxy-2 cyano-7 (cis) éthoxy carbonyl-7 (trans) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptane (22c)

A 0,288g (0,001 mole) de dérivé mésylé 12d (R_1= -CN, R_2= -CN, R_3= $-SO_2-CH_3$) en solution dans 3cm^3 de dioxanne, on ajoute 1cm^3 d'eau et 0,2g de bicarbonate de sodium. On chauffe 5heures à 75°C. Puis on opère une extraction à l'éther sur le mélange réactionnel dilué à l'eau. Après évaporation de la phase organique, le résidu obtenu est dissous dans l'alcool et reprécipité par la ligroïne (0,144g). Rendement: 50%.

Solide incolore, F 116-117°C (alcool/ligroïne).

Analyse: $C_{11}H_{16}N_2O_5S$ Calc.%: C 45,83 H 5,55 N 9,72
Tr. %: 46,10 5,51 9,81

I.R.: ν C≡N à 2260tf, ν C=O à 1766, ν SO_2 à 1354,1184,1175, 1160.

R.M.N.: H_{2n} à 5,22(q), H_4 à 3,24 (t), H_{3n}, H_{3x}, H_{5n}, H_{5x}, H_{6n} et H_{6x} de 3,80 à 1,10, H mes à 3,28 (s), O-CH_2-CH_3 à 4,38 (m)Δν = 8,5Hz, J=11, O-CH_2-CH_3 à 1,38 (t).
J_{2n-3n} = 6,8, J_{2n-3x} = 3,7, $J_{4-3x} \sim J_{4-5x} \sim 5$.

c) Détermination des constantes de vitesse de transposition.

Les constantes de vitesse de transposition ont été déterminées sur l'adduit 5 (R_1= -CN, R_2= -COOEt, R_3= $-SO_2-C_6H_4-CH_3$p.) et l'adduit saturé correspondant 12c par spectrométrie de R.M.N. Nous avons opéré à 25°C sur des solutions dioxanne/eau 10/1 saturées en bicarbonate de sodium et contenant 0,5 mole/litre de produit transposable 5 ou 12c. Le degré d'avancement du réarrangement est donné par intégration relative du signal du proton H_{2n} qui apparaît dans les dérivés transposés 21b ou 22b, par rapport à l'ensemble des signaux des protons aromatiques du groupement tosyle ou des protons vinyliques. On constate que la cinétique suit une loi du 1er ordre.

c) Transposition des aza-2 norbornène acylés 2 (tableau IV)

- O-nitrobenzoyloxy-1 (éthoxy carbonyl-1 trifluor-acétoxy carbimino-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (28 cis et trans).

On dissout 2g d'adduit 2 (R_1= -CN, R_2= -COOEt, R_3= -CO-C_6H_4-NO_2p.) dans 5cm^3 d'acide trifluoracétique. On laisse réagir deux heures en bain thermostaté à 25°C, puis on élimine l'acide trifluoracétique sous pression réduite à température < 40°C pendant 2heures. Le résidu ainsi obtenu (R) est sèché au dessicateur, puis dissous dans 7cm^3 d'acétone distillée réparti sur plaques de chromatographie sur couche mince préparatives (16 plaques 20x20cm, gel de silice PF_{254} Merck, 1,5mm d'épaisseur) et élué par une solution benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 90/5/5. Sur le chromatogramme on observe essentiellement deux bandes à Rf élevé (~ 0,7) séparées mais très voisines, correspondant aux deux produits de transposition 28, l'isomère trans ayant le Rf le plus élevé. Les deux isomères sont extraits de la silice par de l'acétone et recristallisés dans un mélange alcool absolu/ligroïne. On recueille ainsi 0,75g de dérivé 28cis et 0,50g de cyclopentène 28trans.

- p-nitrobenzoyl oxy-1 (éthoxy carbonyl-1, carbamoyl-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (29 cis et trans).

Le résidu R précédemment cité et contenant les produits 28 cis et 28 trans est dissous dans 10cm^3 d'acétone. On y ajoute 1cm^3 d'eau. Le mélange réactionnel est placé au bain thermostaté à 25°C pendant 4jours, puis évaporé à sec. On sépare par C.C.M. comme précédemment (4 élutions successives). Sur le chromatogramme ainsi obtenu, on distingue par ordre de Rf croissant: l'isomère 29trans, l'isomère 29cis, deux produits à peine séparés (isomères 37?), de l'acide p.nitrobenzoïque, un produit non identifié (produits d'hydrolyse de 29?) et enfin les isomères 28 cis et trans. Les deux isomères 29 prédominent nettement et sont isolés comme précédemment.

- p-nitrobenzoyloxy-1 (cyano-1 carbamoyl-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (31a cis et trans).

2g d'adduit 2 (R_1=R_2= -CN, R_3= -CO-C_6H_4-NO_2p.) sont dissous à chaud dans 15cm^3 d'acide trifluoracétique et maintenus à 40° pendant 5jours. On évapore alors sous pression réduite le maximum d'acide trifluoracétique. L'huile résiduelle est dissoute dans 20cm^3 d'acétone. On ajoute 2cm^3 d'eau. La solution est replacée au thermostat pendant 2jours à 40°C, puis évaporée et le résidu obtenu dissous dans 10cm^3 d'acétone. Les isomères 31a sont isolés en chromatographie sur couche mince préparative (Gel Pf_{254} Merck , solvant d'élution benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 90/5/4) et apparaissent séparés après 4 élutions successives. L'isomère dont le Rf est le plus faible correspond au produit trans. La séparation est identique à celle des dérivés 29. La purification est assurée par dissolution dans le chloroforme, reprécipitation par le ligroïne. Les dérivés 31a sont peu stables et ne se conservent qu'au dessicateur.

- benzoyloxy-1 (cyano-1 carbamoyl-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (31b cis et trans).

Pour préparer ces dérivés, on suit le mode opératoire décrit pour les dérivés 31a. Pour la séparation on élue 5fois les plaques de chromatographie avec un solvant benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 90/4/3,5. L'isomère 31b dont le Rf est le plus faible correspond à l'isomère trans. Les deux isomères ainsi séparés puis purifiés sont des solides qui se dégradent rapidement.

TABLEAU VIII: Caractéristiques physiques, Analyses élémentaires.

Produit	F°C	Rdt	Solvant de recrist.	% C		% H		% N	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
7	89-91	53	ligroïne	62,82	63,00	6,80	6,90	21,99	21,91
8	(huile)	85	-						
9	180 déc.	65	-						
10	180 déc.	30	-	53,03	52,55	6,07	6,10	23,20	22,70
12a	115	72	alcool	56,78	56,73	4,73	4,85	13,24	13,27
12b	136	75	alcool	67,41	68,05	4,86	4,97	15,73	15,74
12c	100	54	alcool	56,04	56,45	5,49	5,53	7,69	7,75
12d	113	52	alcool	45,83	45,66	5,55	5,61	9,72	9,70
12e	122	75	alcool	54,85	54,72	5,14	5,16	8,00	7,99
12f	95	59	alcool/eau	43,79	43,66	5,10	5,12	10,21	10,20
20a	177	94	alcool	37,89	38,02	2,73	2,67	8,84	8,82
20b	~235 déc.	90	CH_2Cl_2	38,29	38,27	2,12	2,13	11,91	11,96
20c	171	93	alcool	42,35	42,68	2,58	2,64	9,88	9,99
20d	135	92	alcool	39,08	39,31	3,44	3,33	5,36	5,37
20e	90	90	alcool/eau	29,59	29,78	3,13	3,07	6,27	6,28
20f	154	94	alcool	39,45	39,57	2,90	2,82	8,12	8,23
20g	175	96	alcool	37,79	37,80	3,14	3,19	5,51	5,54
20h	118	92	alcool/eau	27,77	27,91	2,77	2,79	6,48	6,57
20i	220 déc.	95	-	36,51	36,65	3,05	3,02	8,51	8,53
21a	140	50	alcool/ligroïne	57,10	57,01	4,12	4,12	13,01	13,33
21b	72-73	75	alcool/ligroïne	56,35	56,58	4,97	5,07	7,73	7,96
21c	111	70	alcool/ligroïne	55,17	54,75	4,58	4,60	8,04	7,98
21d	>160 déc.	42	DMSO/eau	54,05	54,21	4,50	4,57	12,61	12,56
21e	>160 déc.	83	DMSO/eau	54,05	54,22	4,50	4,64	12,61	12,80
21f	>180 déc.	75	DMSO/eau	51,28	51,37	4,84	4,72	11,96	12,01
21g	>160 déc.	75	-						
21h	(huile)	81	-						
28 cis	115	37	alcool/ligroïne	48,40	48,89	3,39	3,57	8,91	9,16
28 trans	110	25	alcool/ligroïne						
29 cis	134	28	alcool/ligroïne	54,40	54,17	4,53	4,62	11,20	11,32
29 trans	139	19	alcool/ligroïne	54,40	54,29	4,53	4,60	11,20	11,30
31a cis	113déc.	18	$CHCl_3$/ligroïne	54,88	54,68	3,65	3,70	17,07	16,97
31a trans	125déc.	14	$CHCl_3$/ligroïne	54,88	54,74	3,65	3,85	17,07	16,87

BIBLIOGRAPHIE

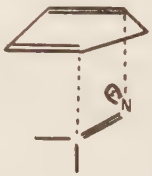
1. J.M.BIEHLER et J.P.FLEURY, sous presse.
2. P.G.GASSMAN et R.L.CRYBERG, J.amer.chem.Soc.,1969,91,2047.
3. P.G.GASSMAN et R.L.CRYBERG, J.amer.chem.Soc.,1968,90,1355.
4. P.G.GASSMAN et B.L.FOX, J.amer.chem.Soc., 1967,89,338.
5. J.P.FLEURY, J.M.BIEHLER et M.DESBOIS, Tetrahedron Letters, 1969,47,4091.
6. H.GOLDSCHMIDT, Ber., 1886,19,3232.
7. H.GOLDSCHMIDT et N.POLONOWSKA, Ber.,1887,20,492.
8. O.FISCHER, Ann.Chem., 1887,241,328.
9. F.A.HOCHSTEIN et G.F.WRIGHT, J.amer.chem.Soc.,1949,71,2257.
10. R.L.AUGUSTINE, Catalytic hydrogenation, M.Dekker,Inc.New-York, 1965.
11. H.KWART et L.KAPLAN, J.amer.chem.Soc., 1954,76,4072.
12. J.D.ROBERTS, E.R.TRUMBULL, J.R.WINIFRED BENNETT et Rose ARMSTRONG, J.amer.chem.Soc., 1950,72,3116.
13. H.C.BROWN et K.T.LIU, J.amer.chem.Soc., 1970,92,3516.
14. H.C.BROWN, W.J.HAMMAR, J.H.KAWAKIMI, I.ROTHBERG et D.L.VAN DER JAGT, J.amer.chem.Soc., 1967,89,6381.
15. D.G.SARGENT,Quart.Rev.,(London),1966,20,301.
16. P.LASZLO et P.von R.SCHLEYER, J.amer.chem.Soc.,1964,86,1171.
17. J.C.DAVIS et T.V.VAN AUKEN, J.amer.chem.Soc., 1965,87,3900.
18. P.M.SUBRAMANIAN, J.Org.Chem., 1965,30,2624.
19. A.P.MARCHAND et J.E.ROSE, J.amer.chem.Soc., 1968,90,3724.
20. B.FRANZUS, W.C.BAIRD Jr., N.E.CHAMBERLAIN, T.HINES et E.I. SNYDER, J.amer.chem.Soc., 1968,90,3721.
21. P.ROESSLER, G.KILLE et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim.,1967,p.545.
22. P.G.GASSMAN, Accounts of Chemical Research, 1970,3,26.
23. F.G.COCU, G.WOLLZUNOWICK, L.BORS et Th.POSTERNAK, Helv.Chim. Acta, 1970,53,739.

CONCLUSION

Nous résumons dans la conclusion les principaux résultats obtenus au cours de cette étude, ainsi que les points qui mériteraient une étude plus approfondie.

1) Dans les cas où deux isomères sont possibles, la nitrosation de dérivés maloniques ne conduit qu'à un seul isomère nitrosé, qui, par acylation ou sulfonylation, garde la même configuration. Certaines azométhines ainsi synthétisées ont des propriétés diénophiles remarquables qui permettent une condensation déjà à température ambiante.

2) La condensation des dérivés isonitrosomaloniques O-acylés ou O-sulfonylés avec le cyclopentadiene est une réaction stéréosélective. On en déduit que l'état de transition admis dans l'hypothèse d'une addition concertée comporte une position endo du doublet libre de l'azote azométhinique.

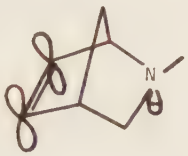


Il serait souhaitable de pouvoir interpréter la stéréosélectivité observée par des résultats de la théorie concernant l'interaction du doublet libre sur l'azote en position exo ou endo avec les électrons π de la double liaison.

Le caractère concerté de la cycloaddition [4+2] pourrait être vérifié par une étude stéréochimique de la condensation sur des systèmes diéniques ouverts. Une telle étude est actuellement en cours au laboratoire.

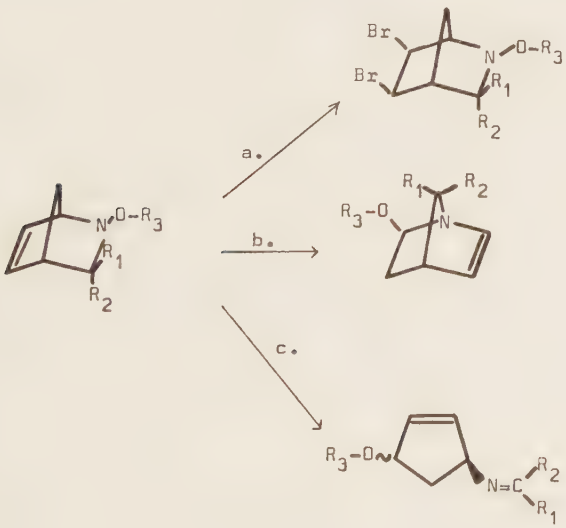
3) Il ne nous a pas été possible d'étudier l'inversion de l'azote pyramidal dans le système aza-2 norbornène par spectrométrie de R.M.N. Toutefois, d'après l'hypothèse la plus

vraisemblable, le substituant sulfonyl-ou acyloxy occuperait une position préférentielle exo, ce qui conduirait à une configuration endo du doublet libre de l'azote et donc à une possibilité d'interaction du doublet en endo avec les électrons π du système bicyclique.



4) Par contre le système aza-2 norbornène se révèle très intéressant puisqu'il conduit à des réactions stéréosélectives :

a) bromuration stéréospécifique
b) transposition
c) coupure



On peut mentionner ici la querelle qui a opposé les partisans du carbocation "classique" ou "non classique" pour l'interprétation des isomérisations en série norbornénique ; le même problème se pose au niveau ion nitrénium dans la série aza-2 norbornène étudiée : ainsi pour la transposition b., on peut invoquer dans la transition un ion nitrénium ponté (non classique), alors que dans la réaction de coupure c. on admettrait plutôt un ion nitrénium vrai (classique).

Il serait intéressant de disposer d'autres modèles à squelette aza norbornène et d'autres types de réaction susceptibles de faire intervenir l'un ou l'autre de ces intermédiaires nitrénium, afin de permettre une étude plus générale des réactions "assistées" en série aza norbornénique.

Pour conclure, nous ne pourrions passer sous silence l'aide considérable et indispensable de la spectrométrie de R.M.N., véritable clé de voûte de ce travail.

La R.M.N. nous a servi à :

- définir la stabilité configurationnelle des dérivés isonitrosomaloniques O-substitués (température variable).
- déterminer la structure du système aza-2 norbornène-5, de ses produits d'hydrolyse, de coupure, d'addition et de transposition (découplages).
- donner des indications sur la conformation du substituant $-OR_3$ de l'azote dans les adduits (température variable).
- suivre et contrôler les réactions de transposition b., de coupure c. et de rétro Diels-Alder (R.M.N. dynamique).
- établir la constante de vitesse de transposition du squelette aza-2 norbornène et de son homologue norbornane (R.M.N. dynamique, intégrations relatives).

TABLE DES MATIERES

		Pages
INTRODUCTION		1
CHAPITRE I. :	Synthèse et configuration de dérivés isonitrosomaloniques sulfonylés et acylés.	
	1. Introduction	4
	2. Préparation des dérivés isonitrosomaloniques	6
	3. Configuration	6
	4. Propriétés physiques	9
	5. Partie expérimentale	12
	6. Bibliographie.	16
CHAPITRE II.:	1-4 cycloaddition des dérivés isonitrosomaloniques sulfonylés ou acylés sur le cyclopentadiène.	
	1. Introduction	19
	2. Caractère philodiène des dérivés isonitrosomaloniques	20
	3. Configuration des adduits	22
	4. Réversibilité de la synthèse diénique	27
	5. Propriétés physiques	28
	6. Partie expérimentale	32
	7. Bibliographie.	39

Pages

CHAPITRE III.: Réactivité et réarrangements en série aza-2 bicyclo 2.2.1 hepténique.

1. Introduction 42
2. Réactions d'hydrolyse 43
3. Coupure réductive 44
4. Hydrogénation 45
5. Bromuration 47
6. Transposition des adduits sulfonyloxy 52
7. Transposition des adduits acyloxy 58
8. Conclusion 66
9. Partie expérimentale 68
10. Bibliographie. 81

CONCLUSION 82

n°. d'ordre : 3

Vu le Président du Jury

Mulhouse, le 10 Mai 1971

P.FEDERLIN

Vu et permis d'imprimer

Mulhouse, le 15 Mai 1971

Le Président du C.U.H.R.

P.TAGLANG

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885